

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Mitte

DISSERTATION

**Einfluss von chronischer Hepatitis C-Infektion und
Interferon-alpha-Therapie auf den Serotoninstoffwechsel und
Wertigkeit serotonerger Parameter als Prädiktoren für
die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henriette Schlegel

aus Rostock

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Schäfer
 2. Prof. Dr. W. E. Müller
 3. Prof. Dr. med. B. F. Klapp

Datum der Promotion: 15.12.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1 Der Neurotransmitter Serotonin: Vorkommen, Synthese, Metabolismus	10
1.1.1 Vorkommen und Synthese	10
1.1.2 Speicherung und Freisetzung.....	13
1.1.3 Metabolismus.....	13
1.2 Peripheres serotonerges System.....	14
1.3 Zentrales serotonerges System	14
1.4 Serotoninrezeptoren.....	15
1.5 Serotonintransporter	16
1.6 Auswirkungen auf das zentrale serotonerge System durch Psychopharmaka	16
1.6.1 Antidepressive Therapie	17
1.7 Thrombozyten als Modell zur Darstellung des Serotoninstoffwechsels	18
1.8 Die Hepatitis C-Virusinfektion.....	20
1.8.1 Epidemiologie	20
1.8.2 Infektionswege.....	20
1.8.3 Genotypen	20
1.8.4 Diagnosestellung.....	21
1.9 Therapie der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion mit IFN- α und Ribavirin	21
1.9.1 Nebenwirkungen der Kombinationstherapie mit pegyliertem IFN- α und Ribavirin	22
1.9.2 Interferon- α -induzierte Depressionen.....	23
1.10 Einfluss von Interferon- α auf den Serotoninstoffwechsel.....	24
1.11 Antidepressive Therapie bei Interferon- α -induzierter Depression.....	24
1.11.1 Prophylaktische Behandlungs-Strategien	25
1.11.2 Risiken einer Behandlung mit Antidepressiva.....	26
1.12 Zusammenfassung und Fragestellung	26
2. Patienten und Methoden.....	28
2.1 Patientenkollektiv	28
2.1.1 Einschlusskriterien	28
2.1.2 Ausschlusskriterien	29
2.1.3 Abbruchkriterien der Kombinationstherapie mit Interferon- α und Ribavirin	30
2.2 Studienablauf.....	30
2.3 Behandlung.....	30

2.3.1	Dosierung und Dauer der Therapie mit Interferon- α und Ribavirin	30
2.3.2	Begleitmedikation	32
2.3.3	Bewertung der Verträglichkeit	32
2.3.4	Verhalten bei Auftreten unerwünschter Begleiterscheinungen	32
2.4	Anamnese und Laboruntersuchungen.....	33
2.4.1	Analyse der Laborparameter	33
2.4.2	Blutentnahmemodus	33
2.4.3	Gewinnung des thrombozytenreichen Plasmas.....	33
2.4.4	Bestimmung der 5-HT-Konzentration	34
2.4.5	Bestimmung der 5-HT-Aufnahme-Aktivität.....	34
2.4.6	Bestimmung der MAO-B-Aktivität	34
2.4.7	Normwerte der serotonergen Parameter	35
2.5	Bewertung der Wirksamkeit der Interferon- α -Therapie.....	35
2.5.1	Definition des Therapieerfolges.....	35
2.6	Statistische Methoden.....	35
3.	Ergebnisse.....	37
3.1	Einfluss der Hepatitis C-Infektion auf die serotonergen Parameter (Teil 1).....	37
3.1.1	Allgemeine Parameter.....	37
3.1.2	Vergleich der serotonergen Parameter.....	38
3.1.3	Alterseinfluss auf die Serotoninkonzentration	39
3.1.4	Geschlechtseinfluss auf die MAO-B-Aktivität.....	40
3.2	Einfluss von Interferon- α auf die serotonergen Parameter (Teil 2)	42
3.2.1	Allgemeine Parameter.....	42
3.2.2	Verlauf der serotonergen Parameter unter der Interferon- α -Therapie	44
3.3	Serotonerge Parameter als Prädiktoren für eine antidepressive Behandlung (Teil 3).....	50
3.3.1	Serotoninkonzentration im Therapieverlauf mit und ohne antidepressive Behandlung	51
3.3.2	Serotoninkonzentration als Prädiktor für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung	55
3.3.3	Vergleich der Serotoninkonzentrationen der Patientengruppe über den Therapiezeitraum mit den Werten der Kontrollgruppe	57
3.3.4	Serotoninaufnahme-Aktivität im Therapieverlauf mit und ohne antidepressive Behandlung.....	59
3.3.5	MAO-B-Aktivität im Therapieverlauf mit und ohne antidepressive Behandlung	59
4.	Diskussion.....	62
4.1	Chronische Hepatitis C-Virusinfektion und serotonerge Parameter.....	62
4.1.1	Altersabhängige Unterschiede der Serotoninkonzentration.....	62
4.1.2	Einfluss auf die Serotoninaufnahme-Aktivität.....	64

4.1.3	Verminderung der MAO-B-Aktivität.....	65
4.2	Modulation des Serotoninstoffwechsels durch die Interferon- α -Therapie	66
4.2.1	Veränderungen der Serotoninkonzentration	66
4.2.2	Veränderungen der Serotoninaufnahme-Aktivität.....	67
4.2.3	Veränderungen der MAO-B-Aktivität	69
4.3	Thrombozytenabfall unter Interferon- α -Therapie.....	70
4.4	Andere Einflüsse auf die Induktion Interferon-assoziiierter Depressionen	71
4.5	Serotonerge Parameter und antidepressive Behandlung	72
4.5.1	Einfluss von Citalopram auf die Serotoninkonzentration.....	73
4.5.2	Prädiktor für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung: Serotoninkonzentration	74
4.5.3	Einfluss von Citalopram auf die Serotoninaufnahme- und MAO-B-Aktivität	75
5.	Zusammenfassung und Ausblick	76
6.	Literaturverzeichnis	78
7.	Veröffentlichungen	93

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
5-HTP	5-Hydroxy-L-Tryptophan
5-HIAA	5-Hydroxyindoleaceticacid
5-HTTLPR	5-HT Transporter Gene-Linked Polymorphic Region
Ak	Antikörper
CAA	Competing Amino Acids
DNA	Desoxyribonucleinacid
HAMD	Hamilton-Depression-Scale
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN- α	Interferon-alpha
Km	Michaelis-Konstante
KYN	Kynurenin
MADRS	Montgomery-Asperg-Depression-Scale
MAO	Monoaminoxidase
NA	Noradrenalin
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Polyethylenglycol
RNA	Ribonucleinacid
sICAM-1	selectin Intercellular Adhesion Molecule-1
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SVR	Sustained Virological Response
TCA	Tricyclische Antidepressiva
Th	T-Helferzellen

TRP	thrombozytenreiches Plasma
Tx	Transplantation
Vmax	maximum Velocity

1. Einleitung

Allgemeine Vorbemerkungen zu chronischer Hepatitis C-Virusinfektion, Interferon- α -induzierten Depressionen und serotonergen Funktionen

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion ist die Induktion depressiver Episoden während der antiviralen Therapie mit Interferon- α eine der häufigsten und bedeutendsten Nebenwirkungen. Die Prävalenz-Rate variiert je nach Literatur zwischen ca. 17 und 45 Prozent (Raison et al., 2007; Schäfer et al., 2007; Horikawa et al., 2003; Fried, 2002; Musselman et al., 2001; Hauser et al., 2002; Bonaccorso et al., 2002). Diese hohe Prävalenz kann signifikant die Patientencompliance und infolgedessen den erfolgreichen Verlauf einer Therapie beeinflussen (Asnis et de la Garza, 2006; Gleason et al., 2002; Bonaccorso et al., 2002).

Depressionen gehören allgemein zu den häufigsten psychiatrischen Krankheitsbildern. Gemäß den DSM-IV-Kriterien liegt das Lebenszeit-Risiko zwischen 10 und 25 Prozent für Frauen und 5 und 12 Prozent für Männer (DSM-IV-TR, 2003). Depressionen sind durch Beeinträchtigungen seelischer und physiologischer Verhaltensweisen einschließlich der Stimmung, des Schlafes und Appetites sowie der Kognition charakterisiert (Staley et al., 1998). Die Suizidrate von Patienten mit schweren Depressionen liegt bei 15%, bei unbehandelten Patienten steigt sie bis auf 30% (Gleiter et al., 1999).

Serotoninhypothese der Depression

Die endgültigen psychologischen und neurobiologischen Determinanten einer Depression sind bis heute nicht geklärt. Es ist gleichwohl mittlerweile akzeptiert, dass eine verminderte serotonerge Funktion das Auftreten und Aufrechterhalten einer Depression begünstigt (Jans et al., 2007).

So besagt die „Serotoninhypothese der Depression“, dass eine Depression u.a. die Folge einer verminderten Verfügbarkeit von Serotonin (5-HT, 5-Hydroxytryptamin) im synaptischen Spalt ist (Staley et al., 1998; Owens et Nemeroff, 1994). Diese Hypothese wird durch eine Vielzahl von Studien gestützt, die durch Messungen der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA)-Liquor- und Plasma-Tryptophan-Spiegel sowie der thrombozytären 5-HT-Funktionen zeigten, dass bestimmte serotonerge Funktionen bei depressiven Personen reduziert sind (Young et Leyton, 2002; Aberg-Wistedt et al., 1998; Owens et Nemeroff, 1994; Risch et Nemeroff, 1992; Asberg et al., 1976).

Zudem wiesen weitere Untersuchungen nach, dass die Depletion des 5-HT-Präkursors Tryptophan und die Inhibition der 5-HT-Synthese Symptome einer Depression bei remittierten depressiven Personen hervorrufen (Booij et al., 2003; Moreno et al., 1999; Delgado et al., 1999; Delgado et al., 1994; Risch et Nemeroff, 1992; Delgado et al., 1991; Delgado et al., 1990).

Pharmakologische Wirkstoffe, die die 5-HT-Neurotransmission erleichtern, haben darüber hinaus einen antidepressiven Effekt. Dazu zählen Präkursoren (L-Tryptophan und/oder 5-Hydroxytryptophan), nichtselektive Serotonin-Agonisten, Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren und 5-HT-Wiederaufnahmehemmer (Raison et al., 2005; Schäfer et al., 2005; Loftis et Hauser, 2004; Schäfer et al., 2003b; Hauser et al., 2002; Gleason et al., 2002; Capuron et al., 2002; Staley, 1998).

Trotzdem hat sich die frühere Überzeugung eines absoluten Defizits in der Serotonin-Neurotransmission als Hauptgrund für Störungen in der Stimmungslage als eher unwahrscheinlich erwiesen. Inkompatibel mit diesem einfachen Serotonin-Modell ist dabei vor allem die Erkenntnis, dass eine akute Tryptophan-Depletion keine oder nur milde dysphorische Symptome bei gesunden Probanden induziert (Moreno et al., 1999; Heninger et al., 1996).

Die Assoziation zwischen Serotonin und Depression wird daher adäquater durch das Konzept der „serotonergen Vulnerabilität“ beschrieben (Jans et al., 2007; Booij et al., 2003). Eine niedrige serotonerge Transmission wird heute als biologischer Risikofaktor, resultierend aus angeborenen (familiäre Vorbelastung, genetische Faktoren, Geschlecht) und/oder erworbenen Faktoren (Stress, Drogenmissbrauch), angesehen. Dieser kann eine wichtige Rolle bei der Triggerung und Aufrechterhaltung von Stimmungsstörungen spielen. Anders formuliert: Es gibt eine individuelle Vulnerabilität oder Sensitivität für Veränderungen bzw. Dysregulationen im serotonergen System (Jans et al., 2007; Aberg-Wistedt et al., 1998). Solange die Anzahl der Vulnerabilitätsfaktoren limitiert ist, können die Störungen im serotonergen System kompensiert werden. Wird jedoch ein bestimmter Punkt überschritten, dekomensiert das System und eine Depression oder andere mit dem serotonergen System im Zusammenhang stehende Störungen treten auf (Jans et al., 2007).

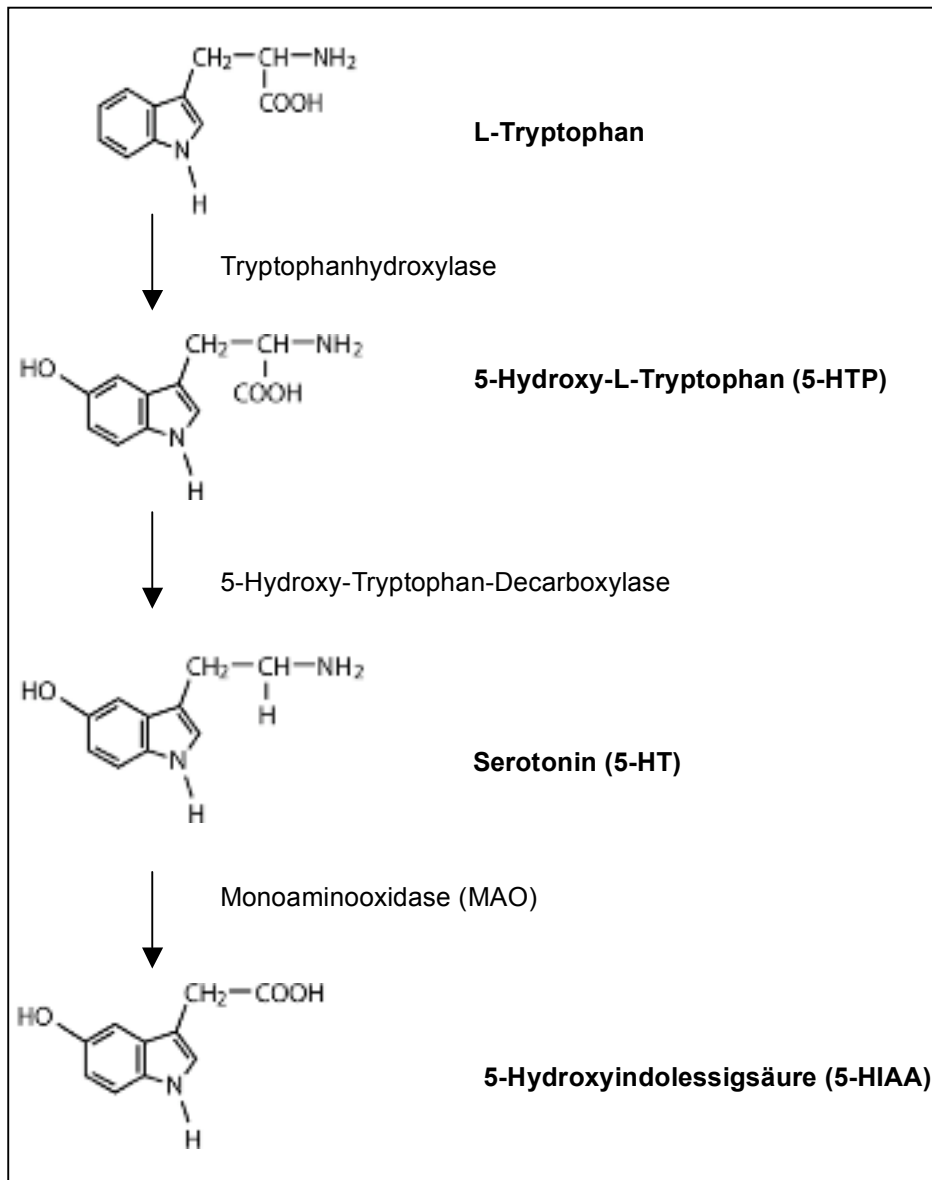
1.1 Der Neurotransmitter Serotonin: Vorkommen, Synthese, Metabolismus

1.1.1 Vorkommen und Synthese

Serotonin liegt im Organismus sowohl neuronal als auch extraneuronal vor. Das zentral gespeicherte Serotonin, das vor allem im Hypothalamus und in den Raphe-Kernen des Mittelhirns lokalisiert ist, wirkt dort als Neurotransmitter (Gleiter et al., 1999). Der größte Anteil des im Körper vorhandenen Serotonins ist jedoch nicht in den serotonergen Neuronen des Gehirns – hier befindet sich lediglich ein Anteil von etwa 0,1 Prozent –, sondern in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes lokalisiert. Von diesen wird es in das Darmlumen und über die basolaterale Membran in das Portalblut sezerniert. Freies Serotonin wird mit Hilfe eines aktiven Transportmechanismus in Thrombozyten aufgenommen und dort gespeichert (Tebbe et Arnold, 2004; Huether et Rüter, 1999).

Die essentielle Aminosäure Tryptophan, die im Blut zu ca. 90 Prozent an Albumin gebunden ist, ist Ausgangsstoff der Serotoninbiosynthese. Durch das geschwindigkeitsbestimmende Enzym Tryptophanhydroxylase entsteht durch Ringhydroxylierung 5-Hydroxytryptophan. Die anschließende Decarboxylierung führt zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) (siehe Abbildung 1). Nicht alle Zellen, die 5-HT enthalten, synthetisieren dieses auch (Frazer et Hensler, 1994). Das katalysierende Enzym Tryptophanhydroxylase, das unter physiologischen Bedingungen nicht gesättigt ist, wird nur von den serotonergen Neuronen der Raphe-Kerne, den Pinealozyten und den enterochromaffinen Zellen exprimiert (Huether et Rüter, 1999; Gleiter et al., 1999).

Abb. 1, nach Frazer
et Hensler (1994)



1.1.1.1 Blut-Hirn-Schranke

Serotonin kann als hydrophiles Indolamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren; diese Funktion übernimmt sein Präkursor Tryptophan (Huether et Rüter, 1999; Gleiter et al., 1999). Es besteht ein Gleichgewicht zwischen gebundenem und freiem L-Tryptophan (siehe Abbildung 2): Eine Veränderung dieser Relation beeinflusst die Tryptophan-Aufnahme in das Gehirn beträchtlich (Curzon, 1979).

An einem unspezifischen Aminosäuretransporter der Blut-Hirn-Schranke konkurriert Tryptophan mit anderen zirkulierenden neutralen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Threonin, Leucin, Isoleucin und Valin; CAAs = Competing Amino Acids) um die Aufnahme in das Gehirn (Russo et al., 2003). Daher ist die Verfügbarkeit von Tryptophan für serotonerge Neurone nicht nur von der eigenen Konzentration, sondern auch von der Relation zur Konzentration kompetierender Aminosäuren im Blut

abhängig (Frazer et Hensler, 1994). Die Autoren Maes und Meltzer beschrieben schon 1993 einen Zusammenhang zwischen den CAAs und Depression: Die Plasma-Spiegel von L-Tryptophan und der L-Tryptophan/CAA-Ratio waren bei Depressiven verglichen mit einer gesunden Kontroll-Gruppe signifikant niedriger (Maes et Meltzer, 1993).

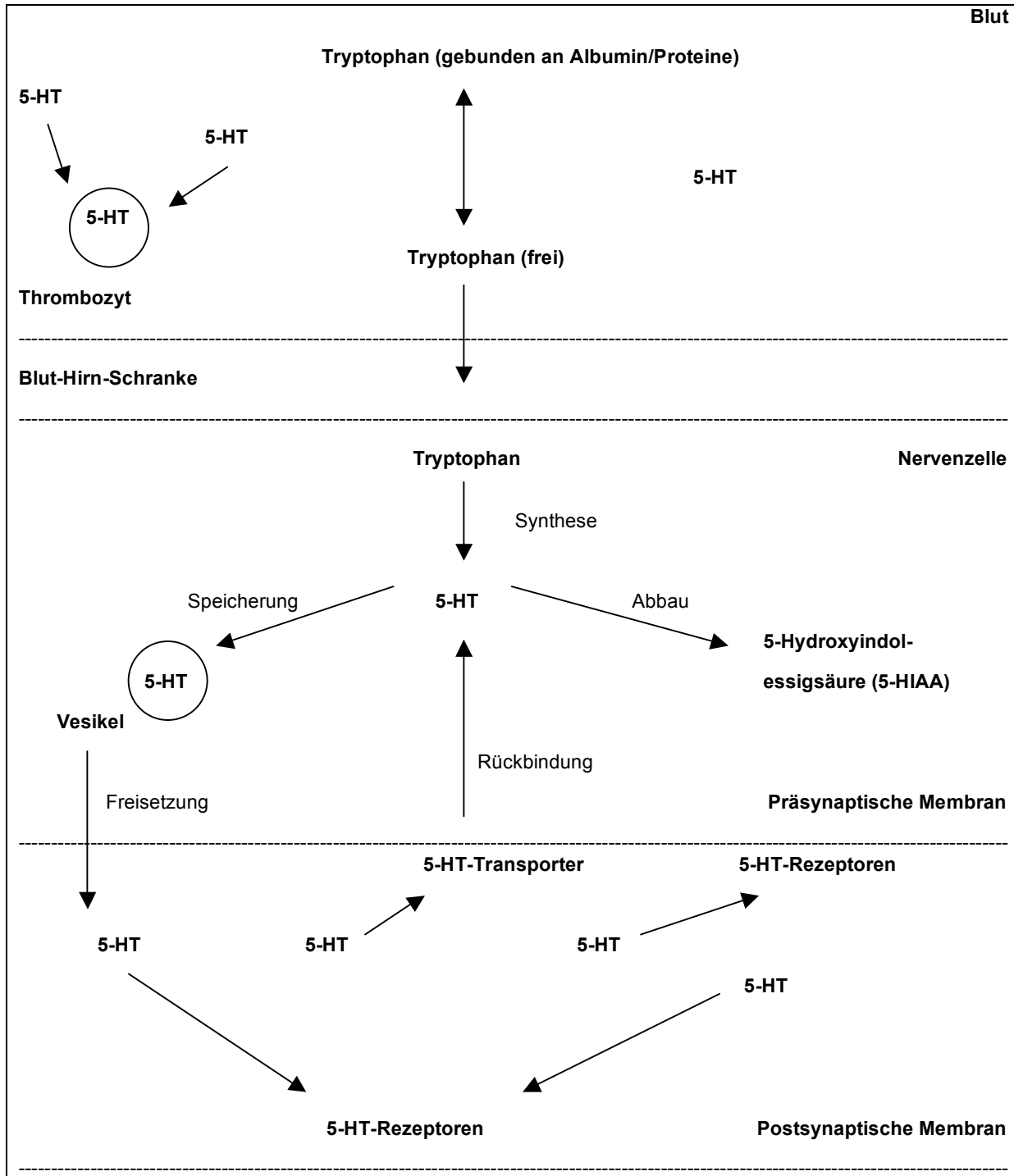


Abbildung 2: Serotonin und Blut-Hirn-Schranke

1.1.2 Speicherung und Freisetzung

Die Speicherung des Serotonins erfolgt in allen Zellen, die es selbst produzieren oder aktiv aufnehmen. Dies erfolgt durch unspezifische Monoamintransporter in präsynaptischen Vesikeln, um es auf diese Weise vor dem Abbau durch die Monoaminoxidase (MAO) zu schützen (Gleiter et al., 1999; Frazer et Hensler, 1994).

Die bei Erregung der Zelle eintreffenden Impulse führen über die Depolarisation der präsynaptischen Membran zur exozytotischen Freisetzung des Serotonins und so zur Aktivierung spezifischer Rezeptoren (Mutschler et al., 2001; Huether et Rüter, 1999) (siehe Abbildung 3).

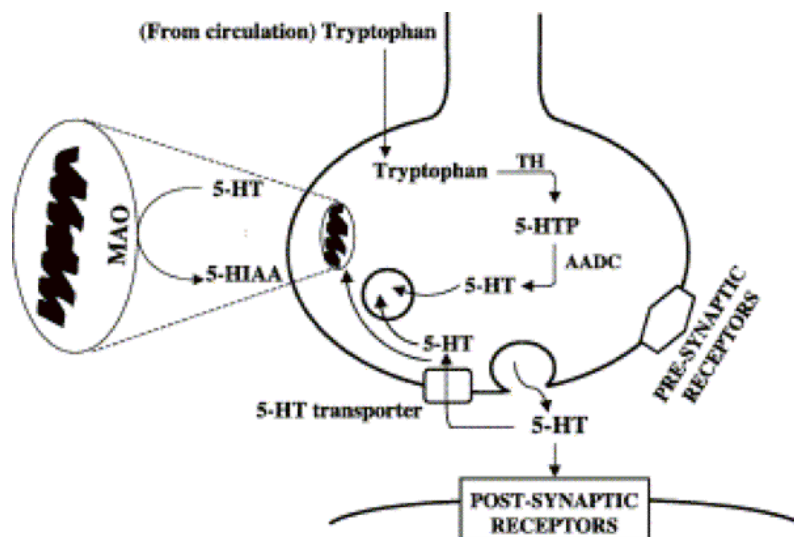


Abbildung 3: Synthese, Speicherung, Freisetzung und Abbau von Serotonin, nach: Bannink et al. (2005); Bonaccorso et al. (2002); Morikawa et al. (1998)

1.1.3 Metabolismus

Der Hauptabbauweg des Serotonins erfolgt über das Enzym Monoaminoxidase, das an der Außenmembran der Mitochondrien lokalisiert ist und in zwei Isoformen, MAO-A und MAO-B, existiert. Obwohl die MAO-A eine höhere Affinität für 5-HT aufweist, enthalten humane serotonerge Neurone und Thrombozyten vorwiegend die MAO-B (Frazer et Hensler, 1994).

Nach der oxidativen Desaminierung von Serotonin entsteht ein hochreaktives Aldehyd (5-Hydroxyindolacetaldehyd), welches anschließend entweder zu 5-HIAA durch die ebenfalls an der Mi-

tochondrienmembran lokalisierte Aldehyddehydrogenase oxidiert oder zu 5-Hydroxytryptophol reduziert wird. Letzteres spielt im Serotonin-Metabolismus jedoch nur eine untergeordnete Rolle (Russo et al., 2003).

1.2 Peripheres serotonerges System

Bisher ist die vollständige Bedeutung des thrombozytären Serotonins nicht abschließend geklärt. Die vasoaktiven Funktionen sind bekannt: Abhängig vom Blutgefäß-Typ kann Serotonin seine Wirkung sowohl vasokonstriktorisch als auch vasodilatatorisch entfalten (Gleiter et al., 1999; Huether et Rüter, 1999). Darüber hinaus wird vermutet, dass thrombozytäres Serotonin eine Rolle als Immunmodulator spielt, da es die Funktion von Lymphozyten und Granulozyten auch über die von diesen Zellen exprimierten Serotonin-Rezeptoren beeinflusst (Huether et Rüter, 1999).

Etwa 10 Prozent des intestinalen Serotonins finden sich in den Neuronen des enterischen Nervensystems. Dort wirkt es als parakriner Transmitter innerhalb der mukosalen sensorischen und motorischen neuronalen Signalkaskaden (Tebbe et Arnold, 2004). In Abhängigkeit von der Verteilung der 5-HT-Rezeptor-Subtypen und der Interaktion mit anderen Neurotransmittern kann das freigesetzte 5-HT analog zu den Blutgefäßen sowohl kontrahierend als auch relaxierend auf die glatte Darmmuskulatur wirken (Huether et Rüter, 1999).

1.3 Zentrales serotonerges System

Das serotonerge System ist eines der phylogenetisch ältesten Transmittersysteme im Gehirn (Mann, 1999; Jacobs et Azmitia, 1992). Es ermöglicht eine komplexe und weitreichende Innervation der meisten kortikalen und subkortikalen Strukturen, wodurch sich die Assoziation von Serotonin mit vielen verschiedenen Psychopathologien erklären lässt (Mann, 1999; Baumgarten et Grozdanovic, 1995).

Im zentralen Nervensystem (ZNS) sind die serotonergen Neurone v.a. in den Raphe-Kernen des Mittelhirns lokalisiert. Von dort projizieren sie in alle Bereiche des ZNS (Hornung et al., 2003). Auch cholinerge, noradrenerge, dopaminerge, peptiderge, histaminerge und glutamaterge Eingänge beeinflussen die neuronale Aktivität der serotonergen Raphe-Neurone (Jacobs et Azmitia, 1992). Vice versa ist Serotonin nicht nur Vermittler der synaptischen Signalübertragung, sondern auch Modulator für verschiedene andere Neurotransmittersysteme (Huether et Rüter, 1999; Jacobs et al., 1990).

5-HT ist im zentralen Nervensystem in wichtige physiologische Funktionen und Verhaltensabläufe eingebunden. Es nimmt Einfluss auf die Kontrolle von Schlaf- und Wachrhythmus, emotionalem Verhalten, Thermoregulation, Schmerz- und Stressverarbeitung sowie der spinalen Steuerung von motorischen Funktionen (Naughton et al., 2000; Gleiter et al., 1999). Wahrscheinlich gibt es keine zentral-

nervös gesteuerte Funktion, an deren Regulation das serotonerge System nicht beteiligt ist (Jacobs et al., 1990).

1.4 Serotoninrezeptoren

Serotonin wirkt über die Aktivierung spezifischer Serotoninrezeptoren, welche an unterschiedlichen zellulären und neuronalen Strukturen lokalisiert sind (Tebbe et al., 2004; Frazer et Hensler, 1994). Sie zählen zur größten bis heute bekannten Familie von Neurotransmitterrezeptoren.

Die Klonierung der verschiedenen Serotoninrezeptor-Typen hat (bis dato) 14 Rezeptortypen nachgewiesen, die in 7 Klassen eingeteilt werden (5-HT₁₋₇) (Green, 2006; Hoyer et al., 2002; Naughton et al., 2000). Darüber hinaus belegen neuere Untersuchungen die Existenz weiterer Serotoninrezeptoren, über die bisher jedoch nur wenig pharmakologische und funktionelle Daten bekannt sind (Green, 2006; Naughton et al., 2000). Die derzeitige Einteilung der Serotoninrezeptoren basiert auf deren pharmakologischem Profil und dem Mechanismus ihrer Signaltransduktion (Hoyer et al., 1994). Die anatomische Lokalisation zeigt eine große Vielfältigkeit: Einige der 5-HT-Rezeptor-Subtypen kommen nur im ZNS oder Nervenzellen vor (5-HT_{1B}, 5-HT_{1E}, 5-HT₃), andere werden auch in peripheren Geweben (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}) oder in bestimmten peripheren Organen (5-HT_{2B}, 5-HT₄) exprimiert (Naughton et al., 2000; Staley et al., 1998; Jacobs et Azmitia, 1992). Eine Auswahl verschiedener Rezeptorsubtypen und deren Funktionen zeigt Tabelle 1.

Rezeptorsubtyp	Organ bzw. Gewebe	Funktion
5-HT _{1A}	ZNS, Kreislauf	postsynaptischer Autorezeptor auf somatodendritischen Terminalen (Raphe), neuroendokrine Kontrolle
5-HT _{1D}	Substantia nigra, Dura mater	terminaler Autorezeptor, Herabregulation von 5-HT und NA
5-HT _{2A}	ZNS, Hypophyse, Nebennierenmark, Gefäße, glatte Muskulatur (Bronchien, Uterus, Darm), Thrombozyten	Katecholaminausschüttung, Halluzination, Kontraktion, Aggregation
5-HT _{2B}	Magenfundus	glattmuskuläre Kontraktion

Fortsetzung Rezeptorsubtypen und Funktion

5-HT _{2C}	Plexus choroideus	Hypoaktivität, aversives Verhalten, antikonvulsive Wirkung
5-HT ₃	Area postrema, periphere Nerven	sensorische Funktionen, Emesis, Kontrolle von Neurotransmitterfreisetzung
5-HT ₄	Hippocampus, Gastrointestinaltrakt	neuronale Exzitation
5-HT ₅	Hippocampus	wahrscheinlich motorische Funktion, Hirnentwicklung
5-HT ₆	Striatum	wahrscheinlich affektives Verhalten
5-HT ₇	Hypothalamus, Intestinum	wahrscheinlich wie 5HT ₆

Tabelle 1: Rezeptorsubtypen und Funktion, nach: Naughton et al. (2000); Gleiter et al. (1999) und Huether et Rüter (1999)

1.5 Serotonintransporter

Nach Freisetzung des Serotonins aus den Nervenendigungen in den synaptischen Spalt erfolgt die aktive Wiederaufnahme durch spezifische Serotonintransporter. Sie reduzieren die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt und üben auf diese Weise eine deaktivierende Funktion aus (Gleiter et al., 1999; Frazer et Hensler, 1994). Trizyklische Antidepressiva sowie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bewirken eine Blockade der terminalen Serotonintransporter und führen so zu einer Verlängerung der Verweildauer von 5-HT im extrazellulären Raum (Morikawa et al., 1998). Die meisten Studien, die die 5-HT-Transporter bei somatisch gesunden depressiven Patienten untersuchten, fanden, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, eine erniedrigte Zahl von 5-HT-Transportern in Gehirn und Thrombozyten-Membranen (D'Haenen, 2001; Staley et al., 1998; Owens et Nemeroff, 1994).

1.6 Auswirkungen auf das zentrale serotonerge System durch Psychopharmaka

Zu den (indirekt wirksamen) 5-HT-(Rezeptor-)Agonisten zählt man diejenigen Psychopharmaka, deren Gabe zu einer Erhöhung der 5-HT-Konzentration im extrazellulären Raum bzw. synaptischen Spalt führt. Dazu gehören 5-HT-Wiederaufnahmehemmer (unspezifische wie z.B. Imipramin und selektive wie z.B. Citalopram und Paroxetin) und Inhibitoren des 5-HT-Abbaus (unspezifische MAO-Hemmer,

z.B. Tranylcypromin und selektive Hemmer der MAO-A, z.B. Moclobemid); des Weiteren Präkursoren der 5-HT-Synthese (L-Tryptophan, 5-HTP) und Stimulatoren der 5-HT-Freisetzung (5-HT-„Releaser“, z.B. D-Fenfluramin, substituierte Amphetamine) (Huether et Rüter, 1999).

Abhängig von der Dosierung und Art der Medikamente kann es im Bereich der serotonergen Neurone der Raphe-Kerne zu einem Anstieg des extrazellulären Serotoninspiegels kommen. Die dadurch ausgelöste Aktivierung der 5-HT_{1A}-(Auto-) Rezeptoren führt zur Eigenaktivitäts-Hemmung dieser Neurone und damit zu einer verminderten Ausschüttung von Serotonin in den jeweiligen Projektionsgebieten (Hall et al., 1995).

Allgemein gilt, dass bei Verwendung von Psychopharmaka, die zu Veränderungen des Konfigurationszustandes einzelner oder mehrerer 5-HT-Rezeptor-Subtypen führen, Nebenwirkungen unvermeidbar sind. Besonders ausgeprägt treten diese unerwünschten Wirkungen in Gebieten auf, die stark von serotonergen Mechanismen kontrolliert werden (siehe Tabelle 2).

Lokalisation	Nebenwirkungen
ZNS	Temperaturregelung, Libido
Gastrointestinaltrakt	Übelkeit, verminderte Schleimsekretion, veränderte Darmmotilität
Kardiovaskuläres System	Blutdruckveränderungen, Reizleitungsstörungen

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen, nach: Huether et Rüter (1999)

1.6.1 Antidepressive Therapie

Zum Einsatz in der antidepressiven Therapie kommen verschiedene Substanzklassen. Dazu zählen trizyklische Antidepressiva (TCA), die neben der Wiederaufnahme von Serotonin auch diejenige von Noradrenalin (NA) hemmen und darüber hinaus an verschiedenen peripheren und zentralen Rezeptorsystemen wirken (u.a. an adrenergen, cholinergen und histaminergen Rezeptoren). Dies erklärt die vielfältigen unerwünschten Wirkungen (Gleiter et al., 1999). Bei der Behandlung schwerer Depressionen steht diese Substanzgruppe jedoch nach wie vor im Mittelpunkt (Huether et Rüter, 1999).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) blockieren spezifisch die Wiederaufnahme von Serotonin, üben jedoch keine Inhibition auf die Freisetzung verschiedener anderer Neurotransmitter wie Acetylcholin, Histamin, Noradrenalin und Dopamin sowie die Monoaminoxidase aus (Hyttel,

1994; van Harten, 1993). Eine besondere Bedeutung kommt ihnen bei der Behandlung von Depressionen, Angsterkrankungen, Zwangs- und Essstörungen zu, da sie ein im Vergleich zu den TCAs günstigeres Nebenwirkungsprofil und eine geringere Toxizität bei Überdosierung aufweisen (Semba, 2000). Angesichts ihrer Wirksamkeit werden SSRIs als first-line-Medikamente bei Depressionen betrachtet (Semba, 2000; Ebert, 1996).

Citalopram ist der selektivste SSRI (Hyttel, 1994). Während die anderen SSRIs einem deutlichen first-pass-Metabolismus unterliegen, liegt die absolute Bioverfügbarkeit von Citalopram bei fast 100%. Die Plasma-Protein-Bindung von Citalopram ist mit 50% niedriger als die der anderen SSRI (van Harten, 1993). Citalopram wird ebenso wie Fluoxetin und Sertralin zu Komponenten metabolisiert, die ähnliche Eigenschaften wie die Muttersubstanzen besitzen (Hyttel, 1994).

Als weitere Therapeutika kommen klassische Monoaminoxidasehemmer in Frage. Diese führen zu einer Hemmung der Monoaminoxidase-A und -B, woraus eine Erhöhung der extrazellulären Konzentration der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin resultiert (Wichers et Maes, 2005). Dass diese Substanzgruppe jedoch eher zurückhaltend eingesetzt wird, beruht vor allem auf der Gefahr einer Blutdruckkrise mit systolischen Blutdruckwerten von mehr als 300 mmHg (Huether et Rüter, 1999).

Alle Zellen, die das Enzym Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase exprimieren, wie die peripheren Zellen des APUD-Systems und monoaminerge Nervenzellen, können 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) in Serotonin umwandeln (Mutschler et al., 2001). Entsprechend vielfältig ist das Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum, weshalb die Verwendung von Präkursoren kontrovers diskutiert wird (Beckmann et Kasper, 1983). Es kann bei milden Depressionen und zur Wiedererlangung eines physiologischen Schlaf-Rhythmus eingesetzt werden (Shaw, 2002; Riemann et Vorderholzer, 1998).

1.7 Thrombozyten als Modell zur Darstellung des Serotoninstoffwechsels

Vergleiche der Eigenschaften von Thrombozyten und serotonergen Synapsen legen nahe, dass die humanen Thrombozyten als geeignetes – peripher zugängliches – Modell für Transport und -kapazität, Stoffwechsel, Kinetik und Freisetzung von Serotonin sowie der MAO-Aktivität von zentralen serotonergen Neuronen dienen können (Franke et al., 2000; Shiah et al., 1999; Huether et Rüter, 1999; Rotman, 1982; Stahl et Meltzer, 1978; Stahl, 1977; Sneddon, 1973).

Die Gültigkeit des Thrombozyten-Modells wurde durch die Erkenntnis verstärkt, dass das Gen, welches den humanen thrombozytären 5-HT-Transporter codiert, in Teilen der Aminosäure-Komposition mit dem des zentralen Transporters identisch ist. Zudem sind beide durch das gleiche single-copy-Gen, das dem Chromosom 17 zugeschrieben wird, verschlüsselt (Lesch et al., 1993). Darüber hinaus

wurden signifikante Korrelationen der serotonergen Parameter in Blut und Liquor gefunden (Sarrias et al., 1990).

Eine Gegenüberstellung des neuronalen und des thrombozytären Serotoninsystems ist in Tabelle 3 dargestellt.

Komponente	Thrombozyten	Neuronen
Embryologische Herkunft	Mesoderm	Ektoderm
Kern	keiner	vorhanden
Biosynthese von 5-HT	keine	vorhanden
Aufnahme von 5-HT	vorhanden	vorhanden
Transporter auf der Plasmamembran	verschlüsselt durch das gleiche single-copy-Gen	
Sensitivität von Aufnahme-Inhibitoren	ähnlich	
Speicher-Organellen	vorhanden	vorhanden
Transporter an der vesikulären Membran	ähnlich	
Freisetzung	vorhanden	vorhanden
Metabolismus	MAO-B	MAO-A und -B
5-HT ₂ -Rezeptoren	vorhanden an der gleichen Zelle	vorhanden, meist postsynaptisch
Regulation von Aufnahme, Freisetzung und Rezeptorfunktion	keine Synapsen	komplexes neuronales Netzwerk
Alter	Kurzzeit	Kurz- und Langzeit

Tabelle 3: Gegenüberstellung des neuronalen und thrombozytären Serotoninsystems, nach: Hrdina (1994)

1.8 Die Hepatitis C-Virusinfektion

1.8.1 Epidemiologie

Die Hepatitis C-Virus-(HCV-)Infektion zählt zu den globalen Gesundheitsproblemen; ungefähr 3% der Weltbevölkerung (ca. 170 Millionen Menschen) sind davon betroffen (Szabo et al., 2003). In Deutschland sind ca. 0,5-1 Million Menschen – bei einer HCV-Ak-Prävalenz von 0,2-0,4% (Wiegand et al., 2006) – mit dem Hepatitis C-Virus infiziert (Schäfer et al., 2000; Touzet et al., 2000). Unbehandelt verläuft die HCV-Infektion in bis zu 85% der Fälle chronisch (Vignau et al., 2005; Strader et al., 2004; Hoofnagle, 1997). Dies kann gravierende klinische Folgen wie hepatische Fibrose, Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom nach sich ziehen (Strader et al., 2004; Hoofnagle, 1997). In einem Zeitraum von 20-25 Jahren entwickeln bis zu 20% der HCV-Infizierten eine Leberzirrhose, die eine Präkanzerose für das hepatozelluläre Karzinom darstellt (Strader et al., 2004).

1.8.2 Infektionswege

Vor dem Jahr 1992 galt der Infektionsweg über verseuchte Blutprodukte als der häufigste (Strader et al., 2004). Während neue Infektionen diesbezüglich dank verbesserter Kontrollen deutlich an Häufigkeit abnahmen, zeigen Patienten mit intravenösem Drogenkonsum mittlerweile die höchste Rate an Neuinfektionen mit dem Hepatitis C-Virus. Die Seroprävalenz für HCV bei Patienten mit Drogenabhängigkeit schwankt je nach Gebiet zwischen 31 und 98% (Vignau et al., 2005; Strader et al., 2004; Memon et Memon, 2002; Backmund et al., 2001; Schäfer et al., 2000). Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung wurden auch bei anderen Subgruppen höhere HCV-Kontaminationsraten festgestellt (Patienten mit Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit, alkoholinduzierter hepatischer Erkrankung oder psychiatrischer Erkrankung) (Vignau et al., 2005).

1.8.3 Genotypen

Das Hepatitis C-Virus ist ein RNA-Virus aus der Gruppe der Flavi-Viren mit 6 Genotypen und ca. 30 verschiedenen Subtypen. Die Prävalenz der Genotypen weist eine geographische Variabilität auf: In Westeuropa und Nordamerika ist der Genotyp 1 am häufigsten verbreitet, gefolgt von den Genotypen 2 und 3 (NIH, 2002; Schäfer et al., 2000). Für Deutschland liegen die neuesten Zahlen bei 62-79% für den Genotyp 1 (Hüppe et al., 2008; Reiser et al., 2007) und bei ca. 35% für die Genotypen 2 und 3 (Hüppe et al., 2008).

In Kollektiven mit überwiegend intravenös drogenabhängigen Patienten kann der Anteil der mit den Virusgenotypen 2 und 3 infizierten Patienten höher sein (Backmund et al., 2001; Schäfer et al., 2000). Die Kenntnis des Genotyps ist von prognostischer Bedeutung für das Ansprechen auf die antivirale Therapie mit Interferon- α und Ribavirin. Während die Responderaten für die Genotypen 2 und 3 bei ca. 80% liegen, erreichen nur schätzungsweise die Hälfte der Patienten mit Genotyp 1 eine dauerhafte Elimination der HCV-RNA (Strader et al., 2004). In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Schäfer et al. lag die persistente Gesamt-Responderate der Patienten bei 72,3%, wobei 52% den Genotyp 1 aufwiesen (Schäfer et al., 2007).

1.8.4 Diagnosestellung

Viele der Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion bleiben jahrelang klinisch asymptomatisch. Die Diagnose der chronischen HCV-Infektion ergibt sich aufgrund der Anamnese, der erhöhten Lebertransaminasen und des positiven Antikörpertests (Anti-HCV) (Hoofnagle, 1997). Der direkte Nachweis der Virus-RNA erfolgt mittels qualitativer PCR-Untersuchung und sichert die Diagnose der HCV-Infektion (Häussinger et Niederau, 2001). Der HCV-Genotyp kann durch Hybridisierungsverfahren nachgewiesen werden (Hoofnagle, 1997).

1.9 Therapie der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion mit IFN- α und Ribavirin

Das Ziel der antiviralen Therapie ist die Ausheilung der Infektion, definiert durch den fehlenden Nachweis Hepatitis C-spezifischer RNA im Serum sechs Monate nach Therapie-Ende (Sustained Virological Response (SVR)) (Kraus et al., 2005).

Zusätzlicher Nutzen kann in der Behandlung extrahepatischer Manifestationen und der Verbesserung der Lebensqualität bestehen (Fleig et al., 2004).

Der aktuelle Standard der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion ist die Kombinationstherapie von pegyliertem (PEG) Interferon-(IFN-) α mit Ribavirin (Kraus et al., 2005; Strader et al., 2004). Bisher sind zwei pegylierte Interferone in Deutschland für die subkutane Applikation zugelassen: Pegyliertes IFN- α -2b (PegIntron[®], Essex Pharma) und pegyliertes IFN- α -2a (Pegasys[®], Hoffmann-La Roche).

Pegylierte Interferone sind gentechnisch hergestellte Interferone, die kovalent an Polyethylenglykol gebunden sind. Aufgrund dieses Aufbaus wird durch langsamere Absorption und verminderte Elimination die Wirkzeit verlängert sowie die Wirksamkeit erhöht, so dass das Präparat in wöchentlichem Abstand verabreicht werden kann. Das Auftreten von Nebenwirkungen und deren Intensität wird wesentlich verringert.

In einer klinischen randomisierten Studie von Fried et al. (2002) wurden pegyliertes IFN- α -2a und nicht-pegyliertes IFN- α -2a hinsichtlich ihrer Effektivität miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass mit Ersterem signifikant höhere SVR-Raten zu erreichen waren und es zudem mit einer niedrigeren Inzidenz von unerwünschten Ereignissen einschließlich des Auftretens depressiver Episoden assoziiert war.

Die Autoren konnten außerdem zeigen, dass die in dieser Studie untersuchten Patienten mit Virusgenotyp 1, die nach 3 Monaten ein Ansprechen auf die Therapie mit PEG-IFN- α -2a und Ribavirin zeigten, in ungefähr zwei Dritteln der Fälle von einer lang andauernden Reduktion der Viruslast profitieren konnten. Dagegen besaßen die Patienten, deren HCV-RNA im Vergleich zur Ausgangsvirämie nach diesem Zeitraum nicht mindestens um 2-Log Stufen abgefallen war, nur noch eine ca. dreiprozentige Chance auf die Erzielung einer SVR (Fried et al., 2002).

Ribavirin ist ein Nukleosidanalogen mit breitem Wirkungsspektrum gegen RNA- und DNA-Viren. Wird es mit pegyliertem Interferon kombiniert, verbessert Ribavirin die Response-Raten für die meisten Populationen auf 42 bis 46 Prozent für Patienten mit Genotyp 1 und 76 bis 82 Prozent für Patienten mit Genotyp 2 und 3 (Strader et al., 2004; Fried et al., 2002; Manns et al., 2001). Die Kombination ist älteren Regimen überlegen (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001; McHutchinson et al., 1998; Poynard et al., 1998), unter denen mit einer Interferon- α -Monotherapie zum Teil nur Responderaten von 13 bis 19 Prozent erreicht werden konnten (McHutchinson et al., 1998; Poynard et al., 1998).

1.9.1 Nebenwirkungen der Kombinationstherapie mit pegyliertem IFN- α und Ribavirin

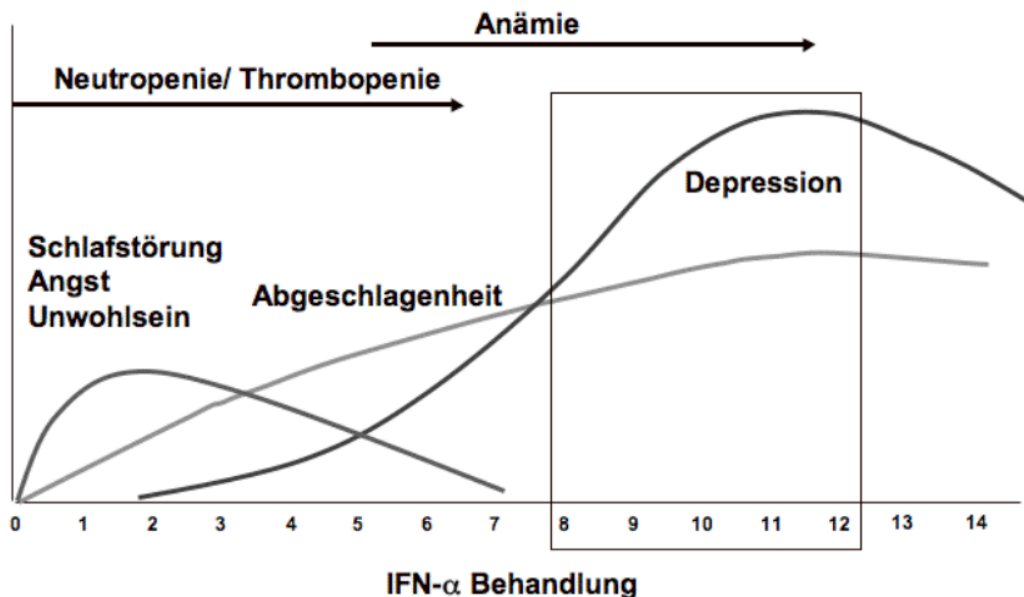
Die Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion mit Interferon- α und Ribavirin wird durch verschiedene unerwünschte somatische und psychische Nebenwirkungen erschwert (Schäfer et al., 2005; Strader et al., 2004; Hauser et al., 2002; Fried, 2002; Schäfer et al., 2002; Hoofnagle, 1997). Frühzeitig im Therapieverlauf treten grippeartige Syndrome mit Fieber, Schüttelfrost, Erschöpfung, Muskelschmerzen und Übelkeit als Zeichen einer starken Immunaktivierung auf. Später können gastrointestinale Symptome und Blutbildveränderungen hinzutreten (siehe Abbildung 4). Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion verursachen sowohl Interferon- α als auch Ribavirin unabhängig voneinander Anämien; Ribavirin hat jedoch den signifikant größeren Einfluss. Anämien wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die IFN- α in Kombination mit Ribavirin erhielten, als bei jenen, die IFN- α allein erhielten (McHutchinson et al., 1998; Poynard et al., 1998). Daneben traten sie häufiger bei unmodifiziertem als bei pegyliertem IFN- α auf (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001).

Überdies ist bekannt, dass Ribavirin einen Shift von Th2- zu Th1-vermittelter Immunantwort bewirken, auf diese Weise zur Aktivierung der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) führen und damit ebenfalls zu nachfolgend induzierten depressiven Symptomen beitragen kann (Wichers et Maes, 2005).

Bei den psychischen Veränderungen stehen Schlafstörungen, chronische Müdigkeit, Leistungs- und

Interessenverlust, Reizbarkeit und Stimmungsänderungen von leichten bis schweren Depressionen im Vordergrund (Schäfer et al., 2005; Strader et al., 2004; Hauser et al., 2002; Fried, 2002; Schäfer et al., 2002; Hoofnagle, 1997).

Abbildung 4: Nebenwirkungen einer Interferon- α -Therapie



1.9.2 Interferon- α -induzierte Depressionen

Während die somatischen Beschwerden im Allgemeinen gut mit Medikamenten beherrscht werden können, stellt die hohe Prävalenz IFN-induzierter Depressionen einen Risikofaktor für eine erfolgreiche abgeschlossene Therapie dar (Kraus et al., 2005; Gleason et al., 2002; Bonaccorso et al., 2002).

Bestehende Depressionen zum Zeitpunkt des Beginns einer Therapie mit Interferon- α können durch diese verschlimmert werden (Kraus et al., 2005; Raison et al., 2005; Dieperink et al., 2003; Hauser et al., 2002) und so eine Dosisreduktion oder sogar vorzeitigen Abbruch der Therapie notwendig machen (Fried, 2002). Letztgenannter Autor zeigte auch, dass die Responderaten für diejenigen Patienten niedriger sind, die nicht die gesamte Behandlung erhalten (Fried, 2002).

Verschiedene Studien, wie die der Forschergruppen um Dieperink (2003) und Hauser (2002), belegten, dass Patienten, die eine IFN- α -induzierte Depression entwickelten, vor Beginn der Therapie (Baseline) deutlich höhere subsyndromale Depressions-Werte aufwiesen als jene, die im Verlauf keine

IFN- α -induzierte Depression entwickelten. Im Gegensatz dazu erhöhte vorbestehender Drogen- oder Alkohol-Missbrauch das Risiko einer IFN- α -induzierten Depression nicht, wenn die betroffenen Patienten während der Behandlung abstinent blieben (Hauser et al., 2002).

Das Auftreten von IFN- α -induzierten neuropsychiatrischen Nebenwirkungen einschließlich Depressionen, ist weiterhin mit der Dosis (Renault et al., 1987) und der Dauer der Behandlung assoziiert. Eine Depression tritt meistens nicht unmittelbar, sondern erst einige Wochen (im Mittel 8-12 Wochen) nach Beginn der Behandlung auf (Horikawa et al., 2003; Hauser et al., 2002; Musselman et al., 2001) (siehe Abbildung 4).

IFN- α -induzierte Depressionen treten nicht nur bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion, sondern auch bei der Therapie von chronischer myeloischer Leukämie, malignem Melanom (Musselman et al., 2001) und Nierenzellkarzinom auf (Menkes et MacDonald, 2000).

1.10 Einfluss von Interferon- α auf den Serotoninstoffwechsel

Die depressogenen Eigenschaften der Interferon- α -Therapie scheinen mit Veränderungen im serotonergen System in Zusammenhang zu stehen (Bonaccorso et al., 2002a). Diesem wird eine Hauptrolle in der Pathogenese von Depressionen zugeordnet (Maes et Meltzer, 1995).

Dafür spricht, dass Interferon- α die Serotonin-Transporter-mRNA und die Aufnahme-Aktivität des 5-HT-Transporters erhöhen kann (Morikawa et al., 1998). Zusätzlich hat es einen supprimierenden Effekt auf die Serotoninkonzentrationen in Gehirn und Serum (Kamata et al., 2000). Außerdem konnten Bonaccorso et al. (2002a) nachweisen, dass eine IFN- α -Immunotherapie den Katabolismus von Tryptophan signifikant induziert. Zusammengenommen beeinflusst Interferon- α den Serotoninstoffwechsel sowohl durch erhöhten Tryptophan-Abbau als auch Suppression der 5-HT-Synthese und Erhöhung der 5-HT-Wiederaufnahme (Schäfer et al., 2003b).

1.11 Antidepressive Therapie bei Interferon- α -induzierter Depression

Eine Interferon- α -induzierte Depression kann ein bedeutsamer Grund für eine Dosis-Reduzierung sein oder gar eine Unterbrechung der IFN- α -Behandlung nach sich ziehen (Fried et al., 2002; Renault et al., 1987). Konsekutiv macht eine erfolgreiche Therapie oft eine Behandlung oder Prävention Interferon- α -induzierter Depressionen notwendig.

Eine IFN- α -Behandlung beeinflusst durch oben genannte Mechanismen den Serotoninspiegel und kann damit letztlich zu reduzierten Serotoninkonzentrationen in der Synapse führen. Behandlungsstrategien können deshalb auf die Serotonin-Wiederaufnahme oder die Modulation des Serotonin-Metabolismus ausgerichtet sein. Mehrere Studien haben demonstriert, dass verschiedene Klassen von Antidepressiva einschließlich Trizyklika, Neurotransmitter-Rezeptor-Modulatoren und SSRIs bei IFN- α -induzierten Depressionen wirksam sind (Raison et al., 2005; Schäfer et al., 2005; Loftis et Hauser, 2004; Schäfer et al., 2003b; Hauser et al., 2002; Gleason et al., 2002; Capuron et al., 2002).

Die Untersuchung von Hauser et al. (2002) zeigte beispielsweise, dass 85% der Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die unter der IFN- α -Therapie eine Depression entwickelten, erfolgreich mit Citalopram behandelt werden konnten. Turner und Blackwell demonstrierten hingegen in ihrer Studie, dass selektive Serotoninagonisten allein nur bei etwa 63-75% der Patienten mit IFN- α -induzierter Depression wirkten. Daraufhin zogen sie zusätzlich einen therapeutischen Ansatz an der Synthese (5-HTP, unmittelbarer Präkursor von 5-HT) in Erwägung, um ein erhöhtes Ansprechen auf die antidepressive Therapie zu erreichen (Turner et Blackwell, 2005).

In einer jüngst veröffentlichten Studie von Kraus und Kollegen konnte jedoch gezeigt werden, dass alle Patienten, die während der Interferon- α -Therapie eine Depression entwickelten, erfolgreich mit Citalopram behandelt werden und auf diese Weise ihre Therapie beenden konnten (Kraus et al., 2008).

1.11.1 Prophylaktische Behandlungs-Strategien

Eine Vorbehandlung mit Antidepressiva vor einer IFN- α -Therapie bei psychisch vulnerablen Patienten kann eine wirksame Strategie sein, dem Auftreten oder der Schwere einer IFN- α -induzierten Depression zu begegnen.

In der im Jahr 2001 veröffentlichten Untersuchung von Musselman et al. konnte gezeigt werden, dass durch eine antidepressive Vorbehandlung mit Paroxetin die Induktion von IFN- α -induzierten Depressionen verhindert werden kann (Musselman et al., 2001).

Eine Vorbehandlung mit Citalopram bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorgeschichte resultierte in einer Studie von Raison et al. (2005) in einer bedeutend niedrigeren Inzidenz von Depressionen während der Therapie im Vergleich zu Patienten mit einer ähnlichen Vorgeschichte und ohne Vorbehandlung. Dieselben Autoren belegten in einer unlängst veröffentlichten weiteren Arbeit, dass die Anzahl der Patienten, die während einer Kombinationstherapie mit Interferon- α und Ribavirin Depressionssymptome entwickelten, signifikant niedriger in der Gruppe der mit Paroxetin vorbehandelten Probanden war. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Paroxetin mit einer signifikant reduzierten Schwere der depressiven Symptome assoziiert war (Raison et al., 2007).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Schäfer und Kollegen bereits im Jahr 2005: Bei Patienten mit psychiatrischen Risikofaktoren konnte eine Vorbehandlung mit Citalopram die Entwicklung depressiver Episoden während der antiviralen Behandlung mit IFN- α und Ribavirin nachweisbar reduzieren (Schäfer et al., 2005).

1.11.2 Risiken einer Behandlung mit Antidepressiva

Obwohl das Nebenwirkungsprofil der SSRIs relativ gering ist, wird bei einer Lebererkrankung aufgrund der Sorge um eine veränderte Pharmakokinetik häufig mit einer niedrigeren Dosis begonnen (Gleason et al., 2004).

In der Studie von Gleason und Kollegen zeigte sich hingegen, dass die Plasma-Citalopram-Konzentrationen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion und „major depression“ niedriger als erwartet waren und dass es darüber hinaus sogar eine Tendenz zu niedrigeren Citalopram-Leveln unter IFN- α -Therapie gab. Dies kann als Hinweis darauf gelten, dass Citalopram als sicheres Antidepressivum zur Behandlung von Depressionen während einer IFN- α -Therapie eingesetzt werden kann (Gleason et al., 2004).

1.12 Zusammenfassung und Fragestellung

Nach aktueller Datenlage entwickeln bis zu über 40% der mit chronischer Hepatitis C-Infizierten unter einer IFN- α -Therapie eine Depression (Raison et al., 2007; Schäfer et al., 2007; Horikawa et al., 2003; Fried, 2002; Musselman et al., 2001; Hauser et al., 2002; Bonaccorso et al., 2002). Nach wie vor sind die genauen Entstehungsmechanismen einer Depression ungeklärt. Als begünstigend für das Auftreten und Aufrechterhalten einer Depression gilt eine verminderte serotonerge Funktion (Jans et al., 2007).

Es wird angenommen, dass eine Interferon-Behandlung den Serotoninspiegel durch verschiedene Mechanismen beeinflusst, die synergistisch zu reduzierten Serotoninkonzentrationen in der Synapse führen und so zumindest mitverantwortlich für die hohe Prävalenz von Interferon-induzierten Depressionen sind (Schäfer et al., 2003b; Bonaccorso et al., 2002a; Kamata et al., 2000; Morikawa et al., 1998).

Zur Prüfung der vorhandenen Hypothesen war es deshalb das Ziel der vorliegenden prospektiven Studie, die Einflüsse einer chronischen Hepatitis C-Infektion bzw. Interferon- α -Therapie auf den Serotoninstoffwechsel in den peripher zugänglichen Thrombozyten zu untersuchen. Ein weiteres Anliegen

war die Frage nach einer möglichen Nutzbarkeit der serotonergen Parameter als Prädiktoren für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung.

Folgende Fragestellungen sollten im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit überprüft und beantwortet werden:

1. Gibt es einen Einfluss der chronischen Hepatitis C-Erkrankung auf den Serotoninstoffwechsel?
2. Gibt es einen Einfluss der Interferon- α -Therapie auf den Serotoninstoffwechsel?
3. Wie verändert sich der Serotoninhaushalt während der Interferon- α -Therapie unter Citalopram-Gabe in der Gruppe der an Hepatitis C-Erkrankten?
4. Können serotonerge Parameter vor bzw. der frühe Verlauf während einer Interferon- α -Behandlung als Prädiktoren für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung dienen?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 223 Personen eingeschlossen. 89 Patienten wiesen eine chronische Hepatitis C-Infektion auf; 134 Personen ohne chronische Hepatitis C-Infektion und Komorbiditäten fungierten als gesunde Kontrollgruppe. Alle Probanden wurden von der Psychiatrischen Klinik in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte und Campus Virchow-Klinikum sowie mehreren internistischen Praxen in Berlin rekrutiert. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, geprüft und genehmigt.

Die Gesamtstichprobe wurde in zwei Subgruppen unterteilt: Eine Kontrollgruppe mit nicht erkrankten Testpersonen und eine Gruppe mit bisher behandlungsnaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion.

- Gruppe 1 (Kontrollgruppe): Keine chronische Hepatitis C-Infektion, keine Komorbidität
- Gruppe 2 (Patientengruppe): Nachgewiesene chronische Hepatitis C-Infektion

2.1.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden für unsere Studie festgelegt:

Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die bisher unbehandelt waren
Anti-HCV-Test positiv, HCV-RNA (PCR) positiv (mittels HCV-RNA-Testverfahren (AMPLICOR®, Roche Diagnostics, Branchburg, NJ))
Kompensierte Lebererkrankung mit folgenden laborchemischen Parametern vor Therapie: <ul style="list-style-type: none">- Hämoglobin ≥ 13 g/dl (Männer), ≥ 12 g/dl (Frauen), Leukozyten $\geq 3.000/\text{mm}^3$,- Granulozyten $\geq 2.000/\text{mm}^3$, Thrombozyten $\geq 60.000/\text{mm}^3$,- Quick-Wert $\geq 70\%$, Albumin $\geq 3,5$ g/dl, Cholinesterase ≥ 2.500 U/l, Bilirubin $< 1,5$ mg/dl,- Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl, Serumharnsäure ≥ 7 mg/dl,- TSH im Normbereich
Hbs-Ag negativ

Fortsetzung Einschlusskriterien

α -Fetoprotein im Normbereich, bei erhöhten Werten Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms durch Sonographie und/oder andere bildgebende Verfahren
Negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen innerhalb 24 Stunden vor Einnahme der ersten Medikamentendosis
Alter 18-65 Jahre
Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung

2.1.2 Ausschlusskriterien

Vorbehandlung mit Ribavirin und anderen Virostatika sowie immunmodulatorischen Substanzen wie Kortikosteroiden
Lebererkrankungen anderer Genese wie HBV- und/oder HIV-Coinfektion, Hämochromatose, M.Wilson, α 1-Antitrypsin-Mangel, autoimmune Hepatitis, Alkohol-, Fettleber- oder medikamentenbedingte Lebererkrankung
Nachweis einer dekompensierten Lebererkrankung, wie z.B. anamnestisch bekannte(r) oder vorliegende(r) Aszites, Varizenblutung, spontane Enzephalopathie
Dekompensierte Leberzirrhose oder Lebererkrankung (Child Pugh Grad B oder C)
Leberzellkarzinom
Schwere psychiatrische Störungen
Schwere gleichzeitige Erkrankungen (z.B. dekompensierter Diabetes mellitus, Hypertonus, dekompensierte Herzerkrankung, chronische Lungenerkrankung)
Neurologische Krankheiten des ZNS, Schädel-Hirn-Trauma oder Epilepsie
Immunschwäche (HIV, Aplasie, Leukämien, Immunsuppression nach Tx)
Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, idiopathische thrombozytäre Purpura, autoimmun-bedingte hämolytische Anämie, Autoimmunthyreoiditis, Sklerodermie, schwere Psoriasis, rheumatoide Arthritis), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
Schwangere oder stillende Frauen
Kein sicherer Konzeptionsschutz für die Dauer der Behandlung bis ca. 6 Monate nach Therapieende
Fehlendes Einverständnis oder eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit

2.1.3 Abbruchkriterien der Kombinationstherapie mit Interferon- α und Ribavirin

Patienten, die nach 3 Monaten Therapie noch HCV-RNA aufwiesen, wurden als Non-Responder gewertet und die Therapie abgebrochen.

Weitere Abbruchkriterien waren:

Irreversible (WHO-Grad III) oder wiederholte reversible (WHO-Grad II) Toxizitäten
Verschlechterung des Allgemeinzustandes (WHO-Grad IV)
Verschlechterung der Leberfunktion
Wunsch des Patienten

2.2 Studienablauf

Phase I (Einschlussphase)

1. Internistische Untersuchungen (Diagnostik) und Feststellung einer Therapieindikation
2. Einschluss der Patienten nach Maßgabe der Ein- und Ausschlusskriterien

Phase II (Therapiephase)

1. Beginn der Kombinationstherapie mit regelmäßigen internistischen und neurologischen Kontrolluntersuchungen
2. Abnahme der Blutparameter zur Baseline (vor Therapie), nach einem, drei und sechs Monaten Therapie

2.3 Behandlung

2.3.1 Dosierung und Dauer der Therapie mit Interferon- α und Ribavirin

Die Dosierung und die Länge der Behandlung richtet sich nach dem viralen Genotyp und dem Gewicht des Patienten (Ward et Kugelmas, 2005; NIH, 2002) (siehe Tabelle 4).

Verwandt wurden pegyliertes Interferon- α -2b (PegIntron[®], Essex Pharma) und pegyliertes Interferon- α -2a (Pegasys[®], Hoffmann-La Roche). Für alle Formen des pegylierten Interferons und Ribavirin betrug die Behandlungsdauer 48 Wochen für Genotyp 1 und 24 Wochen für die Genotypen 2 und 3.

Ribavirin (Rebetol[®], Essex Pharma) wurde über den gesamten Zeitraum zusätzlich eingenommen. Patienten mit Genotyp 1 und unter 75 kg erhielten 1000 mg Ribavirin und Patienten über 75 kg 1200 mg pro Tag. Patienten mit Genotyp 2 und 3 nahmen 800 mg Ribavirin pro Tag bei allen Gewichtsklassen ein (gemäß NIH, 2002).

Medikament	Darreichungsform	empfohlenes Behandlungsregime
Pegyliertes Interferon- α -2b (PegIntron [®])	Pen-Injektions-System	1,5 μ g pro kg KG, subkutan, einmal pro Woche
Pegyliertes Interferon- α -2a (Pegasys [®])	vorgefüllte Spritze	180 μ g, subkutan, einmal pro Woche
Ribavirin (Rebetol [®])	Kapsel	<p>Genotyp 1:</p> <p>75 kg oder schwerer: 3 x 200 mg 2 x/d (1200 mg/d)</p> <p>< als 75 kg: 2 x 200 mg morgens und 3 x 200 mg abends (1000 mg/d)</p> <p>Genotyp 2 und 3: alle 2 x 200 mg 2 x/d (800 mg/d)</p>

Tabelle 4: PEG-Interferon/Ribavirin und Dosierung

Nach ausführlicher Anleitung wurde das Interferon- α von den Patienten selbst subkutan injiziert.

2.3.2 Begleitmedikation

Zur Behandlung der grippeähnlichen Symptomatik nach einer Interferon- α -Injektion wurde Paracetamol (0,5-1 g) verabreicht.

Depressive Episoden wurden bei entsprechender Schwere und bestehender Behandlungsindikation bzw. Behandlungswunsch des Patienten mit Citalopram aus der Gruppe der SSRI behandelt.

2.3.3 Bewertung der Verträglichkeit

Zur Bewertung der Verträglichkeit wurden klinische Beobachtungen und Nebenwirkungen sowie biochemische und hämatologische Laboruntersuchungen herangezogen. Folgende Punkte wurden hier besonders beachtet:

- erforderliche Dosisreduktion
- Therapieabbrüche
- Befindlichkeit des Patienten.

Die Patienten stellten sich alle zwei Wochen bei dem behandelnden Hepatologen und je nach Bedarf – mindestens jedoch einmal im Monat – in der psychiatrischen Ambulanz zur Prüfung der psychischen Verträglichkeit und psychiatrischer Nebenwirkungen vor. Der psychopathologische Status wurde von erfahrenen Psychiatern nach DSM-IV-Kriterien erhoben.

2.3.4 Verhalten bei Auftreten unerwünschter Begleiterscheinungen

Bei Vorliegen von mäßiggradigen somatischen Nebenwirkungen (WHO-Grad II/III (WHO-Grad I: leicht, II: mäßig, III: schwer, IV: lebensbedrohend)) wurden die Interferon- α - und Ribavirindosen vom behandelnden Arzt reduziert. Psychiatrische Nebenwirkungen wurden aufgrund des Studiensettings im Einzelfall analysiert und je nach Situation entweder symptomatisch (Citalopram) oder durch eine entsprechende Dosisreduktion behandelt. Bei Verschwinden der Nebenwirkungen konnten die Dosen wieder gesteigert werden. Bei Vorliegen von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (WHO-Grad III/IV) musste die Therapie unterbrochen bzw. beendet werden.

Alle Patienten, die die Therapie aufgrund somatischer oder psychiatrischer Beschwerden abbrechen mussten, wurden als Therapieabbruch („Drop-out“) gewertet.

2.4 Anamnese und Laboruntersuchungen

Vor Beginn der antiviralen Therapie wurde eine ausführliche Anamnese, einschließlich demographischer Daten, psychiatrischer Vorgeschichte (inklusive Suchtanamnese) mit Lebenszeitdiagnose, Hepatitisanamnese und leberspezifischer Risikofaktoren erhoben. Anschließend wurde die körperliche Untersuchung durchgeführt und die laborchemischen Parameter entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien analysiert.

2.4.1 Analyse der Laborparameter

Im Rahmen der Studie wurden aus dem Blut der Probanden zu den Zeitpunkten Baseline (vor Therapie), nach einem und drei sowie sechs Monaten folgende Parameter bestimmt:

1. Serotoninkonzentration in Thrombozyten,
2. Aktivität der Serotoninaufnahme in Thrombozyten,
3. Aktivität der Monoaminoxidase-B (MAO-B) in Thrombozyten sowie
4. zum Zeitpunkt vor Therapie zusätzlich HCV-Parameter (anti-HCV, HCV-RNA qualitativ, HCV-Genotyp, HCV-RNA quantitativ (Viruslast)), HbsAg, HIV und
5. während der Therapiephase nach einem, drei und sechs Monaten HCV-RNA quantitativ.

2.4.2 Blutentnahmemodus

Den Probanden wurden jeweils zwischen 10:00 Uhr und 12:00 Uhr venöses Blut aus einer Kubitalvene entnommen (in 9 ml EDTA-Monovetten; 1,6 mg EDTA/ml Blut, Fa. Sarstedt). Die weitere Verarbeitung erfolgte bei Raumtemperatur innerhalb von 2 Stunden nach Blutabnahme.

Die Blutabnahmemodalitäten waren bei allen untersuchten Probanden identisch.

2.4.3 Gewinnung des thrombozytenreichen Plasmas

Durch Zentrifugation der Blutproben bei niedrigen g-Zahlen (250 x g, 15 min) wurde ein Plasmaüberstand erhalten, in dem die Thrombozyten angereichert waren. Dieses thrombozytenreiche Plasma (TRP) war die Grundlage für alle weiteren analytischen Messungen. Die Thrombozytenzahl im TRP wurde mit Hilfe eines Cell Counters bestimmt.

2.4.4 Bestimmung der 5-HT-Konzentration

Die Messung von 5-HT erfolgte mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) durch elektrochemische Detektion (beschrieben bei Franke et al., 2000). Dazu wurden je 2 x 500 µl TRP zur Gewinnung von Thrombozyten scharf zentrifugiert, die Thrombozyten mit physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und resuspendiert. Diese Proben wurden bis zur 5-HT-Messung bei -20° C eingefroren.

Die Konzentrationsangabe erfolgte in ng 5-HT pro 10⁹ Thrombozyten.

2.4.5 Bestimmung der 5-HT-Aufnahme-Aktivität

Die Messung erfolgte radioenzymatisch mit ¹⁴C-5-HT als Substrat bei einer physiologisch niedrigen Konzentration nach einer bei Franke et al. (2000 und 2003a) beschriebenen Methode. Dazu wurden jeweils 200 µl TRP mit 200 µl physiologischer NaCl-Lösung bei 37°C 5 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von 100 µl einer ¹⁴C-5-HT-Lösung (Endkonzentration 10 nM) und weiteren Inkubation für 5 Minuten wurde die Aufnahme von ¹⁴C-5-HT in die Thrombozyten durch Zugabe eiskalter NaCl-Lösung gestoppt und die Thrombozyten abgetrennt. Als Leerwert (unspezifische Bindung von ¹⁴C-5-HT an Thrombozyten) dienen Proben, die bei 0-4°C inkubiert wurden.

Die Aktivität der 5-HT-Aufnahme in Thrombozyten wurde in pmol ¹⁴C-5-HT/10⁹ Thrombozyten (Thr.) x 5 min angegeben.

2.4.6 Bestimmung der MAO-B-Aktivität

Die Messung erfolgte radioenzymatisch mit ¹⁴C-Phenylethylamin (PEA) als Substrat nach der beschriebenen Methode von Uebelhack et al. (1998). 100 µl TRP wurden mit 100 µl physiologischer NaCl-Lösung vorinkubiert. Nach Zugabe von ¹⁴C-PEA (Endkonzentration 5 µM) und Inkubation für 15 min wurde durch Zugabe von HClO₄ die Reaktion gestoppt. Die Extraktion des Reaktionsproduktes, ¹⁴C-Phenylacetaldehyd, erfolgte mit n-Hexan. Aliquots von n-Hexan wurden mit einem Szintillator versetzt und die Radioaktivität in einem Flüssigkeits-Szintillationszähler gemessen.

Die MAO-B-Aktivität wurde in nmol umgesetzten ¹⁴C-PEA/10⁹ Thrombozyten x 15 min angegeben.

2.4.7 Normwerte der serotonergen Parameter

- Serotoninkonzentration: 312-729 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten
- Serotoninaufnahme-Aktivität: 39-59 pmol¹⁴C-5-HT/10⁹ Thrombozyten x 5 min
- MAO-B-Aktivität Frauen: 5,3 ± 1,6 nmol ¹⁴C-PEA/10⁹ Thrombozyten x 15 min
- MAO-B-Aktivität Männer: 4,9 ± 1,7 nmol ¹⁴C-PEA/10⁹ Thrombozyten x 15 min

2.5 Bewertung der Wirksamkeit der Interferon- α -Therapie

Die Wirksamkeit der Interferon- α -Therapie wurde nach einem und drei sowie sechs Monaten nach Therapiebeginn geprüft.

2.5.1 Definition des Therapieerfolges

Gemäß der Konsensuskonferenz der National Institutes of Health (1997) wird ein dauerhaftes virologisches Ansprechen sechs Monate nach Therapieende als „sustained virological response“ bezeichnet. Es ist definiert als Normalisierung der Transaminasen und Elimination der HCV-RNA aus dem Serum 6 Monate nach Therapieende.

Ein Relapse bezeichnet die Normalisierung der Transaminasen und Elimination der HCV-RNA aus dem Serum während der Interferon- α -Therapie, jedoch nach Abschluss der Therapie wieder nachweisbare HCV-RNA im Serum.

Als Non-Responder werden diejenigen Patienten bewertet, die nach 3 Monaten Therapie kein Ansprechen in Form einer negativen HCV-PCR auf die Behandlung entwickelt haben.

2.6 Statistische Methoden

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit SPSS 11.5 berechnet. Das Signifikanzniveau wurde der Konvention folgend auf $\alpha = 0,05$ gesetzt. Sowohl die Altersverteilung der Gesamtstichprobe als auch alle serotonergen Parameter erfüllten die Voraussetzung der Normalverteilung (K-S-Test). Normalverteilte Daten gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test wurden mit parametrischen, nicht-normalverteilte Daten mit nonparametrischen Verfahren ausgewertet. Bei angenommenem Intervallskalenniveau waren für normalverteilte Daten die Voraussetzungen des Allgemeinen Linearen Modells erfüllt. Im Falle nicht gegebener Varianzhomogenität der Fehlervarianzen in den durchgeführten ANOVAs wurden die Frei-

heitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Nicht gegebene Sphärizität (Mauchley's Test) in den Varianzanalysen mit Messwiederholung wurde berücksichtigt.

Häufigkeitsunterschiede kategorialer Daten zwischen den Gruppen wurden mit χ^2 -Tests analysiert. Für die Interpretation wurden die standardisierten Residuen herangezogen.

Die Auswertung von within-group-Vergleichen der serotonergen Parameter (Verlaufsmessungen) erfolgte bei normalverteilten Daten mittels univariater ANOVAs mit Messwiederholung, denen Einfachkontraste mit dem Prätherapiewert als Referenzkategorie angeschlossen wurden. Im Falle nicht-normalverteilter Daten wurde die Signifikanzprüfung mit dem Friedman-Test bei mehr als zwei Messzeitpunkten (mit Wilcoxon-Test als post-hoc-Verfahren) bzw. dem Wilcoxon-Test bei zwei Messzeitpunkten durchgeführt. Between-group-Vergleiche parametrischer Daten wurden im Falle von zwei Gruppen mittels T-Tests für unabhängige Stichproben, im Falle von drei Gruppen mit Hilfe univariater ANOVAs mit anschließendem post-hoc-Test (Tamhane's T2) auf statistische Überzufälligkeit geprüft.

3. Ergebnisse

Es wird angenommen, dass eine Interferon- α -Behandlung bei chronischer Hepatitis C-Infektion den Serotoninspiegel durch verschiedene Mechanismen beeinflusst und so unter anderem für die Entwicklung der bekannten depressiven Nebenwirkungen verantwortlich ist (Jans et al., 2007; Schäfer et al., 2003b; Bonaccorso et al., 2002a; Kamata et al., 2000; Morikawa et al., 1998).

Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit wurden daher die Einflüsse einer Interferon- α -Therapie und einer chronischen Hepatitis C-Infektion auf den Serotoninstoffwechsel mit Hilfe des Thrombozytenmodells untersucht.

Dafür wurden zunächst Patienten mit chronischer HCV-Infektion vor der Therapie mit gesunden Probanden verglichen (Teil 1) und später der Verlauf der serotonergen Parameter während der Therapie untersucht (Teil 2). In der Annahme eines Zusammenhanges zwischen Serotonin und Depression gingen wir zudem der Frage nach, ob die serotonergen Parameter als mögliche Prädiktoren für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung bei dieser Patientengruppe nutzbar sind (Teil 3).

3.1 Einfluss der Hepatitis C-Infektion auf die serotonergen Parameter (Teil 1)

Zunächst verglichen wir die Gruppe der Patienten mit einer chronischen, bisher nicht behandelten HCV-Infektion bezüglich der allgemeinen und serotonergen Parameter mit einer gesunden Kontrollgruppe.

3.1.1 Allgemeine Parameter

89 Patienten der Hepatitis C-Gruppe erfüllten die Einschlusskriterien und gaben ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Studie. Die Daten konnten mit 134 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen verglichen werden.

Das Durchschnittsalter lag, wie aus Tabelle 5 ersichtlich, bei 45 Jahren. Über 92% der Patienten wiesen den Genotypen 1 und 8% den Genotypen 3 auf. Die Mehrheit von ihnen erhielt pegyliertes Interferon- α -2b (84%); 16% wurden mit pegyliertem Interferon- α -2a behandelt.

Tab. 5: Allgemeine Parameter der Kontrollgruppe und der Gruppe chronisch Hepatitis C-Erkrankter

	Kontrollgruppe (n = 134)	Hepatitis C-Erkrankte (n = 89)	p
Alter	44.41 ± 14.98	45.18 ± 10.25	n.s.
♂	78 (58.2%)	50 (56.2%)	n.s.

Genotyp	Gesamt n/%	Männer n/%	Frauen n/%
Genotyp 1	82 (92.1)	47 (57.3)	35 (42.7)
Genotyp 3	7 (7.9)	3 (42.9)	4 (57.1)

3.1.2 Vergleich der serotonergen Parameter

Verglichen wurden die Werte von Serotoninkonzentration, Serotoninaufnahme-Aktivität und MAO-B-Aktivität zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit einer unbehandelten Hepatitis C-Erkrankung (vgl. Tabelle 6).

Da angenommen wird, dass sich eine antidepressive Behandlung sowohl auf die Serotoninkonzentration als auch auf die Serotoninaufnahme-Aktivität auswirkt, wurden derart vor Therapiebeginn behandelte Patienten (n = 13, 6 Männer und 7 Frauen) aus dem Vergleich dieser beiden Parameter ausgeschlossen.

Tab. 6: Werte der serotonergen Parameter vor Therapiebeginn in der Kontrollgruppe und der Gruppe chronisch Hepatitis C-Erkrankter

	n	Kontrollgruppe	n	Hepatitis C-Erkrankte	F	df	p	eta ²
Serotoninkonzentration	134	437.08 ± 160.78 (range: 42 – 887)	74	435.73 ± 166.74 (range: 18 – 887)			n.s.	
Serotoninaufnahme-Aktivität	133	48.45 ± 12.62 (range: 20.5 – 76.4)	71	50.50 ± 19.65 (range: 2.2 – 128.6)			n.s.	
MAO-B-Aktivität	119	3.56 ± 1.47 (range: 1.2 – 8.4)	86	2.61 ± 1.56 (range: 0.6 – 8.6)	20.77	1	≤ 0.001	0.101

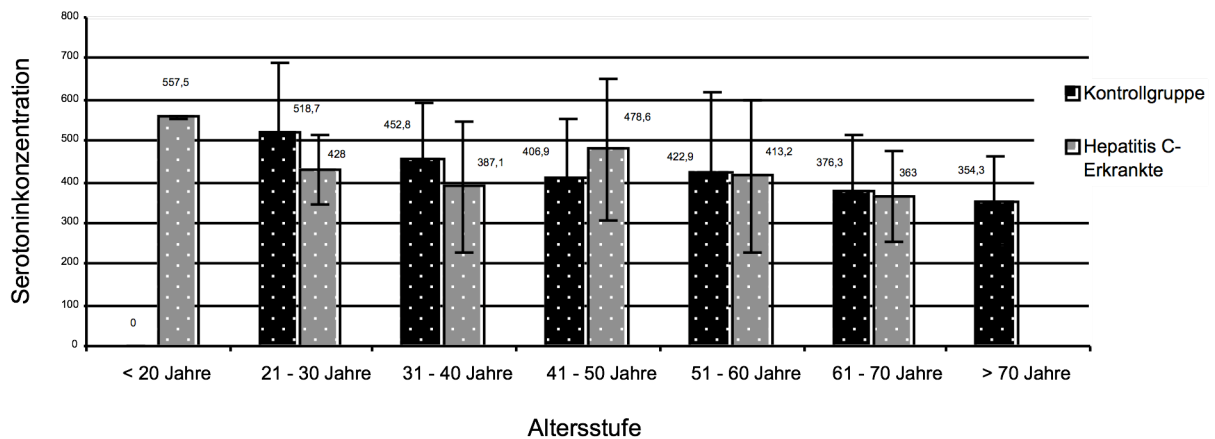
- Angabe der
- Serotoninkonzentration in ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten
 - Serotoninaufnahme-Aktivität in pmol¹⁴C-5-HT/10⁹ Thrombozyten x 5 min
 - MAO-B-Aktivität in nmol ¹⁴C-PEA/10⁹ Thrombozyten x 15 min

Während sich weder Serotoninaufnahme-Aktivität noch Serotoninkonzentration vor Therapiebeginn zwischen den Gruppen unterschieden, zeigte sich bei den Hepatitis C-Erkrankten eine hochsignifikant erniedrigte MAO-B-Aktivität.

3.1.3 Alterseinfluss auf die Serotoninkonzentration

Bezüglich der Serotoninkonzentration ergab sich in beiden Gruppen ein hochsignifikanter Alterseinfluss ($F = 10,39$; $df = 1$; $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,053$): Je älter die Personen, desto geringer die gemessene Serotoninkonzentration (siehe Abb. 5).

Abb. 5: Serotoninkonzentration und Alter bei Kontrollpersonen und Hepatitis C-Erkrankten vor einer Interferon- α -Therapie



Um den Alterseinfluss noch genauer untersuchen zu können, wurden für einen Vergleich jüngerer mit älteren Personen beide Gruppen am Altersmedian (43 Jahre) dichotomisiert. Während sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Personen zeigten, wiesen innerhalb der beiden Gruppen die jüngeren Personen die höheren Serotoninkonzentrationen auf. Dieser Unterschied wurde in der Kontrollgruppe signifikant, in der Gruppe der Hepatitis C-Erkrankten konnte er lediglich deskriptiv festgestellt werden (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Alterseinfluss auf die Serotoninkonzentration bei Kontrollpersonen und Hepatitis C-Erkrankten vor Interferon- α -Therapie

	n	Kontrollgruppe	n	Hepatitis C-Erkrankte	T	df	p
< 43 Jahre	69	473.07 \pm 155.79	35	450.83 \pm 169.07			n.s.
\geq 43 Jahre	65	398.88 \pm 158.27	39	422.18 \pm 165.64			n.s.
T		2.73					
df		132					
p		0.007		n.s.			

3.1.4 Geschlechtseinfluss auf die MAO-B-Aktivität

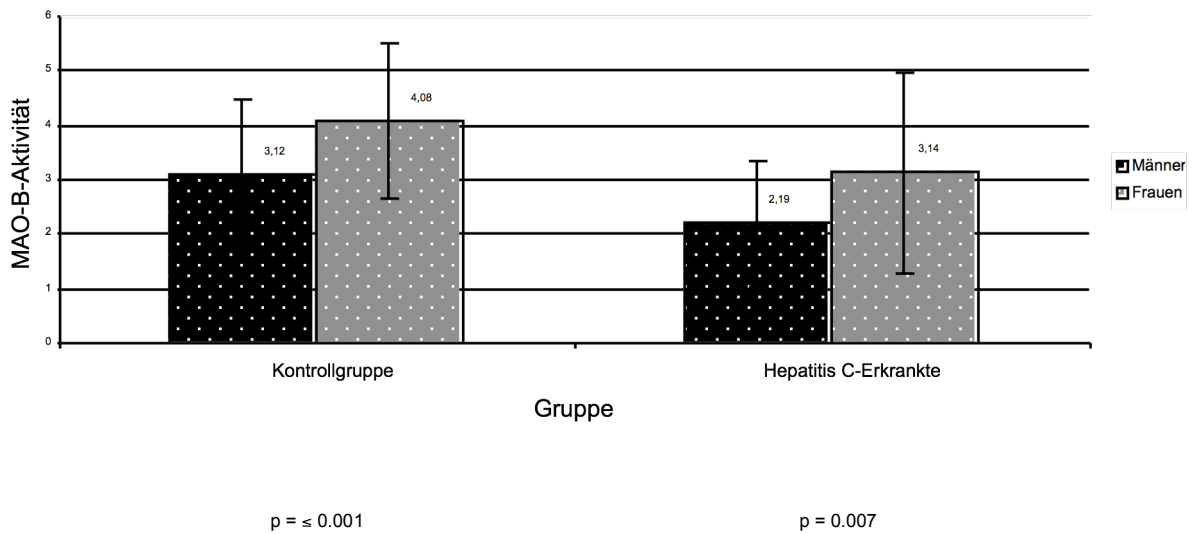
Wie oben erwähnt, wiesen die Probanden der Kontrollgruppe bei dem Vergleich der MAO-B-Aktivität zwischen beiden Gruppen deutlich höhere Werte als die HCV-Infizierten auf (siehe Tab. 6). Auch in der nachfolgend durchgeführten zweifaktoriellen multivariaten Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Geschlecht sowie der Kovariaten Alter zeigte sich eine hochsignifikant höhere MAO-B-Aktivität der Kontrollpersonen gegenüber der der Hepatitis C-Erkrankten.

Gleichzeitig fand sich der aus der Forschung bezüglich der MAO-B-Aktivität bekannte Haupteffekt auf den Faktor Geschlecht ($F = 17,68$; $df = 1$; $p \leq 0,001$; $\eta^2 = 0,088$), jedoch keine Wechselwirkung: Frauen zeigten in beiden Gruppen hochsignifikant höhere Aktivitäten als Männer (siehe Tab. 8 und Abb. 6).

Tab. 8: Geschlechtsunterschiede in der MAO-B-Aktivität bei Kontrollpersonen und Hepatitis C-Erkrankten vor Therapiebeginn

	n	Kontrollgruppe	n	Hepatitis C-Erkrankte	T	df	p
Männer	64	3.12 \pm 1.36	48	2.19 \pm 1.15	3.80	110	≤ 0.001
Frauen	55	4.08 \pm 1.43	38	3.14 \pm 1.84	2.77	91	0.007
T		- 3.77		- 2.92			
df		117		84			
p		≤ 0.001		0.005			

Abb. 6: Geschlechtsunterschiede in der MAO-B-Aktivität bei Kontrollpersonen und Hepatitis C-Erkrankten vor Therapiebeginn



Zusammenfassung

Einfluss der Hepatitis C-Erkrankung auf die Parameter des Serotoninstoffwechsels

Die MAO-B-Aktivität der Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Erkrankung war im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen hochsignifikant erniedrigt. Die bekannten Geschlechtsunterschiede (höhere MAO-B-Aktivität von Frauen gegenüber der von Männern) blieben auch bei den HCV-infizierten Patienten erhalten.

Auf Serotoninaufnahme-Aktivität und Serotoninkonzentration wirkte sich die Hepatitis C-Erkrankung nicht aus.

In differentieller Hinsicht konnte ein Einfluss des Alters auf die Serotoninkonzentration sowohl bei Erkrankten als auch bei Kontrollpersonen festgestellt werden: Mit steigendem Alter sank die Serotoninkonzentration.

3.2 Einfluss von Interferon- α auf die serotonergen Parameter (Teil 2)

Des Weiteren untersuchten wir das Patientenkollektiv bezüglich der serotonergen Parameter über den Zeitraum der antiviralen Behandlung mit Interferon- α und Ribavirin.

3.2.1 Allgemeine Parameter

Interferon- α - und Ribavirin-Medikation

Folgende Interferon- α - und Ribavirin-Dosen wurden verabreicht (Tab. 9):

IFN- α Dosis in $\mu\text{g/d}$	n/%	Ribavirin Dosis in mg/d	n/%
80	7 (7.9)	800	18 (20.2)
100	28 (31.5)	1000	37 (41.6)
120	23 (25.8)	1200	19 (21.3)
150	5 (5.6)	1400	1 (1.1)
180	14 (15.7)		

Bei insgesamt 16 Patienten war im Therapieverlauf aufgrund somatischer oder psychischer Unverträglichkeiten eine Dosisreduktion vonnöten: Für 5 Personen wurde die IFN- α Dosis im Verlauf der Therapie reduziert (bei 2 Personen (2,2%) auf 80 μg , bei 3 Personen (3,4%) auf 100 μg). Die Ribavirin-Dosis wurde für 11 Personen reduziert (1 Person (1,1%) auf 200 mg, 2 Personen (2,2%) auf 400 mg, jeweils 4 Personen (je 4,5%) auf 600 bzw. 800 mg).

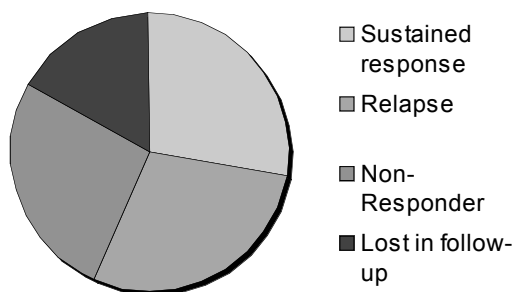
Response

Von 74 der Personen der Gruppe Hepatitis C-Erkrankter konnten Response-Raten eruiert werden. Die Response-Raten verteilen sich wie folgt (siehe Tab. 10):

Tab. 10: Response-Raten

Response	Gesamt n/%	Männer n/%	Frauen n/%
Alle	89	50	39
Sustained response	25 (28.1)	13 (26.0)	12 (30.8)
Relapse	25 (28.1)	17 (34.0)	8 (20.5)
Non-Responder	24 (27.0)	11 (22.0)	13 (33.3)
Lost in follow-up	15 (16.9)	9 (18.0)	6 (15.4)

Abb. 7: Response-Raten



Drop-Out

Insgesamt 15 (16,9%) Patienten konnten die Studie nicht erfolgreich beenden, davon 8 Männer (53,3%) und 7 Frauen (46,7%).

Gründe für Drop-out:

- psychiatrisch: 1 (1 (100%) Mann)
- internistisch: 7 (4 (57,1%) Männer; 3 (42,9%) Frauen)
- nachträglicher Ausschluss: 7 (3 (42,9%) Männer; 4 (57,1%) Frauen)

3.2.2 Verlauf der serotonergen Parameter unter der Interferon- α -Therapie

3.2.2.1 Verlauf der Serotoninkonzentration

Für die Berechnung des Verlaufs der Serotoninkonzentration unter der Interferon- α -Therapie wurden die antidepressiv behandelten Patienten ausgeschlossen. Für die nicht behandelte Gruppe zeigt Tabelle 11 Mittelwerte und Standardabweichungen.

Tab. 11: Verlauf der Serotoninkonzentration unter Interferon- α -Therapie

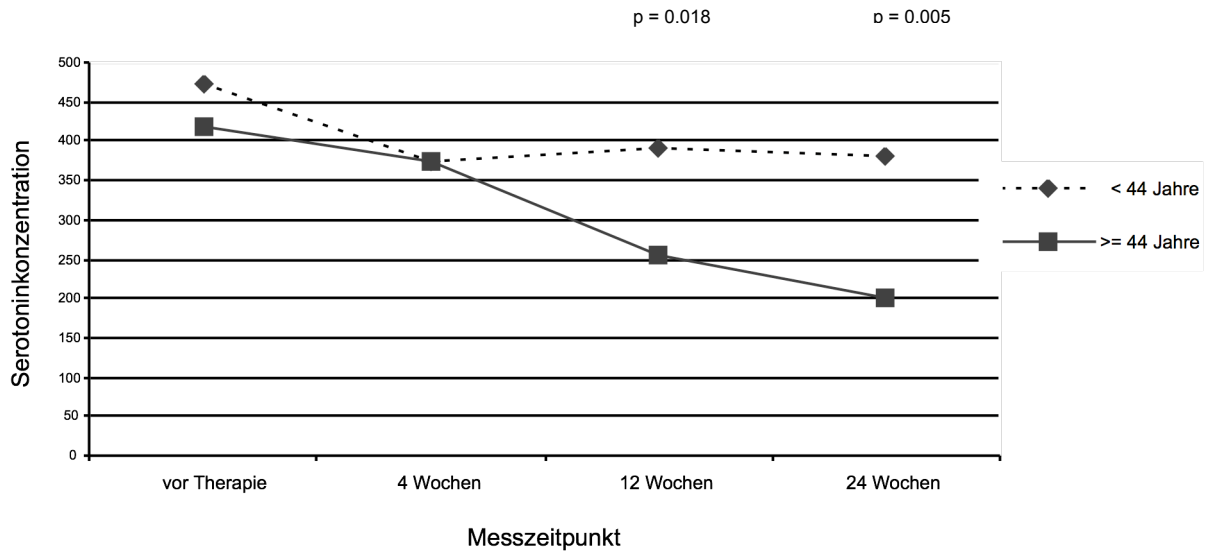
Messzeitpunkt	n	vor Therapie	n	4 Wochen	n	12 Wochen	n	24 Wochen	p
Serotoninkonzentration	53	447.9 \pm 148.4 (range: 18 - 811)	29	374.1 \pm 113.6 (range: 128 - 607)	22	311.5 \pm 136.6 (range: 33 - 582)	19	276.4 \pm 159.2 (range: 19 - 535)	0.015

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall der Serotoninkonzentration ($F = 4,15$; $df = 3$; $p = 0,015$), der sich jedoch nach Kontrolle des Alters als Kovariaten als Scheinergebnis herausstellte. Daraufhin wurde – analog zur Messung des Alterseinflusses auf die Serotoninkonzentration vor Therapiebeginn – der Alterseinfluss auf die Serotoninkonzentration unter Interferon- α -Therapie überprüft (Tab. 12 und Abb. 8).

Tab. 12: Verlauf der Serotoninkonzentration unter Interferon- α -Therapie bei jüngeren und älteren Hepatitis C-Erkrankten

Serotoninkonzentration	n	< 44 Jahre	n	≥ 44 Jahre	T	df	p
vor Therapie	29	472.2 \pm 132.6 (range: 34 - 811)	24	418.4 \pm 163.4 (range: 18 - 692)			n.s.
4 Wochen	11	375.2 \pm 114.9 (range: 128 - 573)	18	373.5 \pm 116.1 (range: 201 - 607)			n.s.
12 Wochen	9	391.4 \pm 91.6 (range: 298 - 582)	13	256.2 \pm 137.7 (range: 33 - 495)	2.57	20	0.018
24 Wochen	8	382.1 \pm 85.3 (range: 263 - 535)	11	199.5 \pm 158.4 (range: 19 - 404)	3.24	15.94	0.005
individueller Abfall	29	71.66 \pm 94.03	24	167.38 \pm 154.49	- 2.66	36.45	0.012
individuelles Minimum	29	400.6 \pm 140.5	26	263.2 \pm 168.9	3.26	48.85	0.002

Abb. 8: Verlauf der Serotoninkonzentration unter Interferon- α -Therapie bei jüngeren und älteren Hepatitis C-Erkrankten



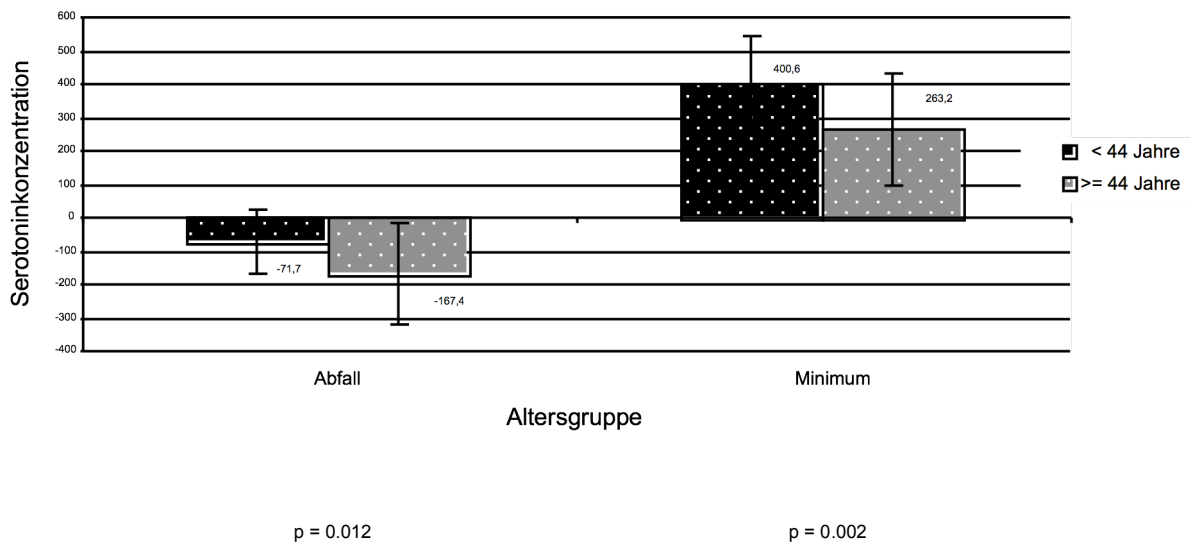
In der Gruppe der jüngeren Patienten fiel die Serotoninkonzentration unter Interferon- α zunächst (nicht signifikant) ab und blieb dann auf annähernd gleichem Niveau. Dennoch fand sich nach 6 Monaten eine Serotoninkonzentration signifikant unterhalb des Ausgangswertes ($T = 4,94$; $df = 7$; $p = 0,002$), was jedoch auch auf die geringer werdende Varianz der Werte in dieser Gruppe zurückzuführen sein könnte.

Die Serotoninkonzentration der älteren Patienten fiel über den gesamten Therapiezeitraum ab und lag sowohl 3 Monate als auch 6 Monate nach Therapiebeginn mit Interferon- α hochsignifikant unterhalb des Ausgangswertes (4 Wochen: $T = 2,628$; $df = 15$; $p = 0,019$; 12 Wochen: $T = 3,809$; $df = 12$; $p = 0,002$; 24 Wochen: $T = 3,840$; $df = 10$; $p = 0,003$).

Auch zwischen den Gruppen gab es signifikante Unterschiede (siehe Tab. 12 und Abb. 8).

Darüber hinaus zeigten die jüngeren Patienten sowohl einen signifikant geringeren Abfall als auch ein höheres Minimum der Serotoninkonzentration unter Interferon- α (siehe Abb. 9).

Abb. 9: Abfall und Minimum der Serotoninkonzentration unter Interferon- α -Therapie bei älteren und jüngeren Hepatitis C-Erkrankten



3.2.2.2 Verlauf der Serotoninaufnahme-Aktivität

Für die Auswertung des Verlaufes der Aktivität der Serotoninaufnahme schlossen wir ebenfalls die antidepressiv behandelten Patienten aus. Im Gegensatz zur Serotoninkonzentration fanden sich weder signifikante Unterschiede der Werte im Verlauf der Interferon- α -Therapie (within-group-Vergleich) noch signifikante Geschlechts- oder Alterseinflüsse (siehe Tab. 13). Lediglich der Abfall der Serotoninaufnahme-Aktivität war, verglichen mit dem Ausgangswert, bei den älteren Patienten signifikant stärker ausgeprägt als bei den jüngeren ($Z = -1,96$; $p = 0,050$). Hieraus ergab sich für die älteren Patienten ein deskriptiv niedrigeres Serotoninaufnahme-Minimum als für die jüngeren (vgl. Tab. 14, Abb. 10).

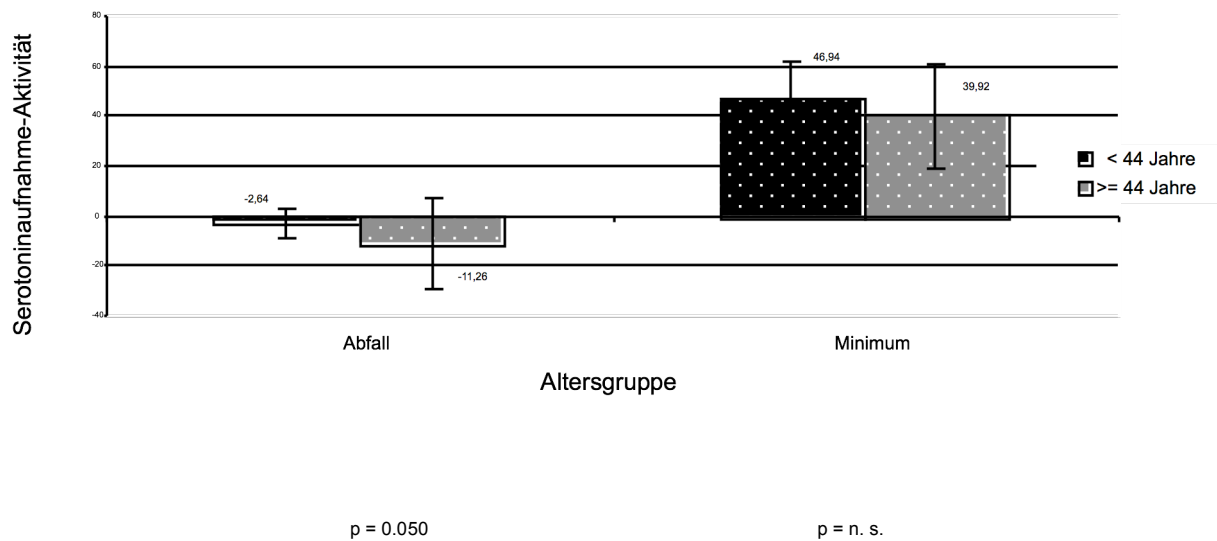
Tab. 13: Verlauf der Serotoninaufnahme-Aktivität unter Interferon- α -Therapie

Messzeitpunkt	n	vor Therapie	n	4 Wochen	n	12 Wochen	n	24 Wochen	p
Serotoninaufnahme-Aktivität	52	49.35 \pm 15.71	28	57.71 \pm 19.15	21	52.52 \pm 21.23	15	47.89 \pm 27.75	n.s.

Tab. 14: Verlauf der Serotoninaufnahme-Aktivität unter Interferon- α -Therapie bei jüngeren und älteren Hepatitis C-Erkrankten

Serotoninaufnahme-Aktivität	n	< 44 Jahre	n	≥ 44 Jahre	T/Z	df	p
vor Therapie	29	49.59 ± 13.26	23	49.03 ± 18.65			n.s.
4 Wochen	11	65.28 ± 25.84	17	52.81 ± 11.70			n.s.
12 Wochen	9	51.41 ± 13.17	12	53.36 ± 26.30			n.s.
24 Wochen	7	61.29 ± 19.73	8	36.17 ± 28.50			n.s.
individueller Abfall	29	2.64 ± 5.89	23	11.26 ± 17.89	- 1.96		0.050
individuelles Minimum	29	46.94 ± 15.36	25	39.92 ± 20.75			n.s.

Abb. 10: Abfall und Minimum der Serotoninaufnahme-Aktivität unter Interferon- α -Therapie bei älteren und jüngeren Hepatitis C-Erkrankten



3.2.2.3 Verlauf der MAO-B-Aktivität

Den Verlauf der MAO-B-Aktivität bei Frauen und Männern über den gesamten Therapiezeitraum zeigen Tabelle 15 und Abb. 11.

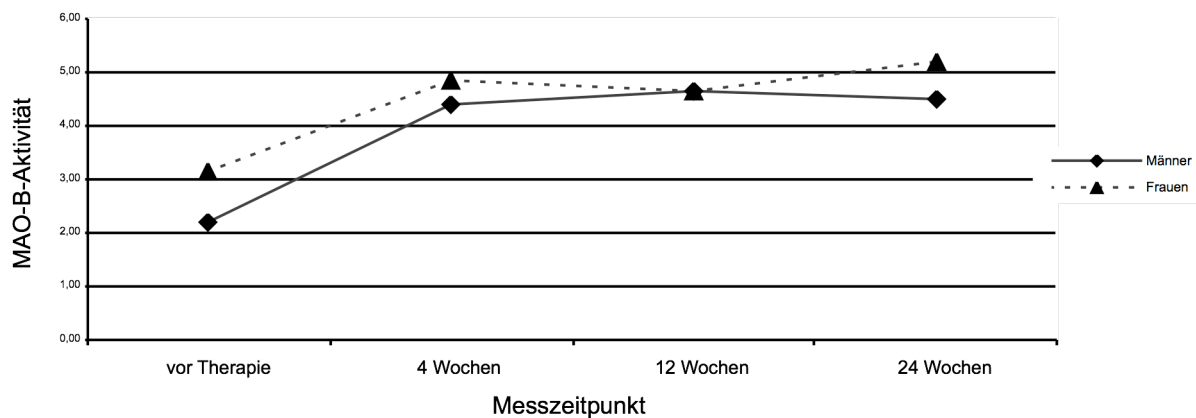
Tab. 15: Verlauf der MAO-B-Aktivität bei Frauen und Männern im Verlauf der IFN- α -Therapie

MAO-B-Aktivität	n	Männer	n	Frauen	T	df	p
vor Therapie	48	2.19 \pm 1.15	38	3.14 \pm 1.84	- 2.77	58.87	0.007
4 Wochen	28	4.39 \pm 2.05	23	4.84 \pm 2.29			n.s.
12 Wochen	23	4.66 \pm 3.46	19	4.67 \pm 1.36			n.s.
24 Wochen	15	4.49 \pm 1.91	17	5.19 \pm 2.01			n.s.
individueller Anstieg	48	2.13 \pm 2.80	38	1.55 \pm 1.76			n.s.
individuelles Maximum	50	4.37 \pm 3.05	38	4.76 \pm 2.44			n.s.

Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen stieg die MAO-B-Aktivität unter Interferon- α im ersten Therapiemonat hochsignifikant an (Männer: T = - 6,19; df = 25; p \leq 0,001; Frauen: T = - 3,11; df = 22; p = 0,005). Danach blieben die Werte auf annähernd gleichem Niveau und zeigten sich gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten über den gesamten Therapiezeitraum deutlich erhöht.

Die bekannte größere MAO-B-Aktivität von Frauen blieb über den Zeitraum der Interferon- α -Therapie deskriptiv erhalten. Da Frauen einen geringeren, allerdings von den Männern nicht signifikant verschiedenen Anstieg der MAO-B-Aktivität aufwiesen, war dieser Geschlechtsunterschied unter Interferon- α -Therapie nicht mehr signifikant.

Abb. 11: Verlauf der MAO-B-Aktivität der Frauen und Männer mit HCV unter IFN- α -Therapie

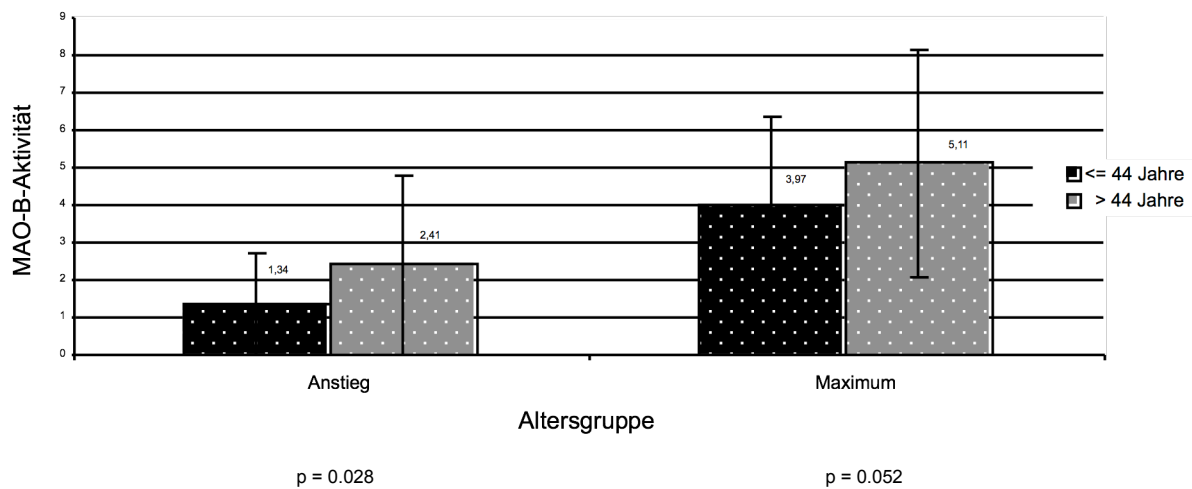


p für Männer: p \leq 0,001, für Frauen: p = 0,005; beides im 1. Therapiemonat

Ein Einfluss des Alters fand sich unter Interferon- α -Therapie jetzt auch für die MAO-B-Aktivität: Bei Altersdichotomisierung der Gruppe am Altersmedian (44 Jahre) zeigten ältere Patienten sowohl einen signifikant größeren Anstieg der MAO-B-Aktivität unter Interferon- α (ältere Patienten: 2,41 \pm 2,81,

jüngere Patienten: $1,34 \pm 1,78 \text{ nmol } ^{14}\text{C-PEA}/10^9 \text{ Thrombozyten} \times 15 \text{ min}$; $Z = -2,19$; $p = 0,028$) als auch ein größeres, marginal signifikantes Maximum der MAO-B-Aktivität (ältere Patienten: $5,11 \pm 3,05$, jüngere Patienten: $3,97 \pm 2,40 \text{ nmol } ^{14}\text{C-PEA}/10^9 \text{ Thrombozyten} \times 15 \text{ min}$; $T = -1,97$; $df = 87$; $p = 0,052$) (vgl. Abb.12). Frauen zeigten deskriptiv einen geringeren Anstieg als Männer; das individuelle Maximum der Frauen lag geringfügig oberhalb des individuellen Maximums der Männer (vgl. Tab. 15 und Abbildung 12).

Abb. 12: Individueller Anstieg und individuelles Maximum der MAO-B-Aktivität unter Interferon- α -Therapie bei jüngeren und älteren Hepatitis C-Erkrankten



Zusammenfassung

Einfluss der Interferon- α -Behandlung auf die serotonergen Parameter

Bei Patienten beiderlei Geschlechts stieg die MAO-B-Aktivität im ersten Therapiemonat signifikant an und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von 6 Monaten signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Aufgrund des deskriptiv geringeren Anstiegs der MAO-B-Aktivität bei Frauen verringerte sich der ursprüngliche Geschlechtsunterschied der Werte, dennoch lag das individuelle Maximum von Frauen deskriptiv oberhalb dessen der Männer.

Gleichzeitig zeigte sich ein differentieller Einfluss des Alters auf die MAO-B-Aktivität unter Interferon- α -Therapie: Patienten über 44 Jahre (Altersmedian der Stichprobe) wiesen – verglichen mit den Jüngeren – einen signifikant höheren Anstieg und ein signifikant höheres individuelles Maximum der MAO-B-Aktivität auf. Dieser Unterschied zeigte keine Wechselwirkung mit dem Geschlecht.

Die Serotoninkonzentration sank unter Interferon- α -Therapie stetig ab. Während dieser Effekt bei jüngeren Patienten erst gegen Ende der Therapie signifikant wurde, zeigten die älteren Patienten konti-

nuierlich signifikant sinkende Werte der Serotoninkonzentration. Hieraus ergaben sich signifikante differentielle Unterschiede in Abfall und Minimum der Serotoninkonzentration unter Interferon- α : Ältere Patienten wiesen im Verlauf der Behandlung sowohl die geringere Serotoninkonzentration als auch den größeren Abfall derselben auf.

Die Serotoninaufnahme-Aktivität blieb durch Interferon- α unbeeinflusst. Es zeigte sich jedoch deskriptiv nach 6 Monaten ein deutlich fallender Wert bei älteren Patienten, so dass sich im Vergleich mit den jüngeren ein signifikant größerer Abfall der Werte bei den älteren Personen ergab.

3.3 Serotonerge Parameter als Prädiktoren für eine antidepressive Behandlung (Teil 3)

Ein weiteres Ziel dieser Studie stellte die Untersuchung der Auswirkungen von Citalopram auf die serotonergen thrombozytären Parameter in der Patientengruppe dar. Des Weiteren wurde die Möglichkeit geprüft, diese als mögliche Prädiktoren für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung zu nutzen.

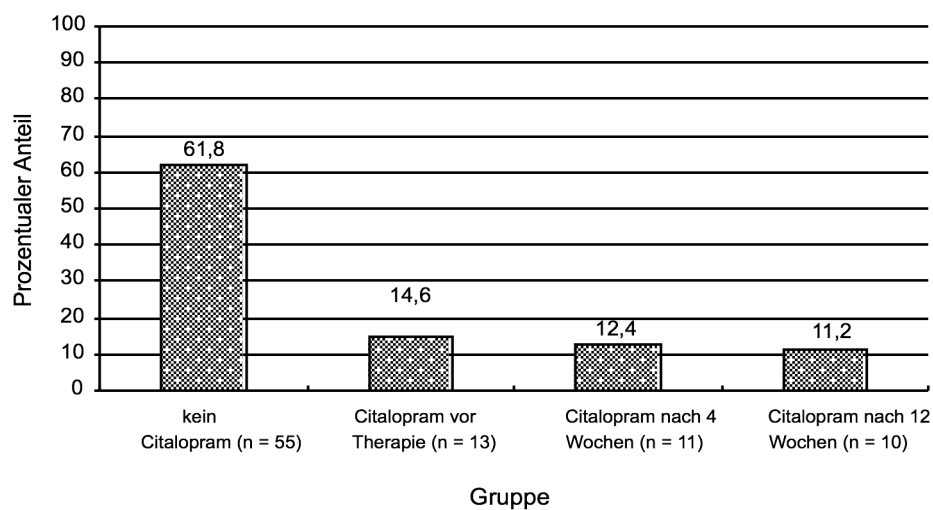
Klinisch relevante depressive Symptome („major depression“) wurden bei insgesamt 34 (38,2%, 16 Männer und 18 Frauen) der 89 Patienten diagnostiziert. Dabei waren vor Therapiebeginn 13 Personen (14,6%, davon 6 Männer und 7 Frauen) depressiv. Während der Therapie entwickelten nach einem Monat 6 weitere Männer und 5 weitere Frauen (n = 11, 12,4%) und nach drei Monaten noch einmal 4 Männer und 6 Frauen (n = 10, 11,2%) der Patienten eine Depression (Tab. 16 und Abb. 13).

Alle Patienten mit einer „major depression“ erhielten den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram mit einer Dosierung von 20 mg/Tag.

Tab. 16: Citalopram-Gabe zu den verschiedenen Therapiezeitpunkten

Citalopram-Dosis	n/%
kein Citalopram	55 (61.8)
vor Therapie	13 (14.6)
ab 4. Therapiewoche	11 (12.4)
ab 12. Therapiewoche	10 (11.2)

Abb. 13: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Citalopram-Medikation



Insgesamt 61,8% (55) der Patienten wiesen keine depressiven Symptome vor oder während der Interferon- α -Therapie auf.

3.3.1 Serotoninkonzentration im Therapieverlauf mit und ohne antidepressive Behandlung

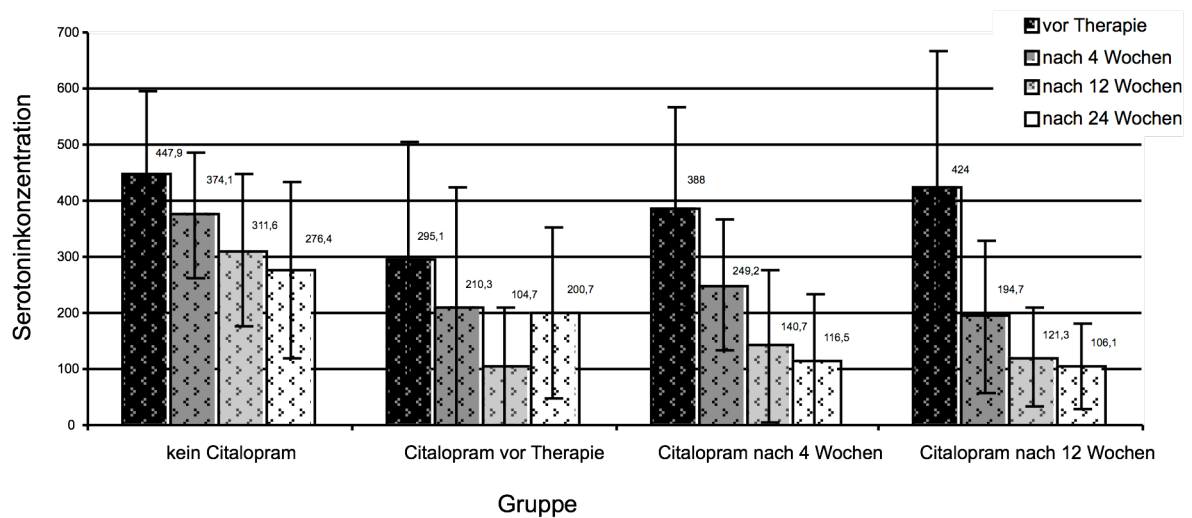
Im Folgenden zeigte sich, dass die Serotoninkonzentrationen bei allen Subgruppen mit Citalopram-Medikation im Laufe der Therapie abfielen. Einzig die Gruppe der bereits vor der Therapie mit Citalopram Behandelten zeigte einen Wiederanstieg nach dem 6. Therapiemonat (geringe Fallzahl) (vgl. Tab. 17 und Abb. 14 ff).

Tab. 17: Serotoninkonzentration von zu verschiedenen Zeitpunkten antidepressiv behandelter Patienten und Patienten ohne antidepressive Behandlung im Verlauf der IFN- α -Therapie

Serotonin-konzentration	n	kein Citalopram	n	Citalopram vor Therapie	n	Citalopram nach 4 Wochen	n	Citalopram nach 12 Wochen
vor Therapie	53	447.9 \pm 148.4	13	295.1 \pm 207.7	11	388.0 \pm 179.7	10	424.0 \pm 242.3
4 Wochen	29	374.1 \pm 113.6	9	210.3 \pm 211.7	6	249.2 \pm 118.0	7	194.7 \pm 135.2
12 Wochen	22	311.6 \pm 136.6	7	104.7 \pm 120.5	6	140.7 \pm 134.6	7	121.3 \pm 86.2
24 Wochen	19	276.4 \pm 159.2	3	200.7 \pm 154.4	4	116.5 \pm 129.6	7	106.1 \pm 75.6
Differenz Min. – vor Therapie	53	115.0 \pm 132.8	13	116.5 \pm 174.0	11	168.0 \pm 137.9	10	256.6 \pm 220.5
Minimum	53	335.6 \pm 168.0	13	178.5 \pm 197.8	11	220.0 \pm 214.3	10	167.4 \pm 258.6
Abfall nach 4 Wochen	29	73.7 \pm 111.9	9	66.2 \pm 150.3	6	147.5 \pm 82.3	7	215.7 \pm 272.9

(siehe auch Kapitel 3.3.3)

Abb. 14: Serotoninkonzentrationen zwischen Subgruppen mit Citalopram-Medikation zu verschiedenen Therapiezeitpunkten und Patienten ohne Citalopram



Aufschlüsselung der einzelnen Gruppen mit und ohne antidepressive Therapie über den Beobachtungszeitraum

Abb. 15: Serotoninkonzentration der verschiedenen Gruppen vor der Interferon- α -Therapie

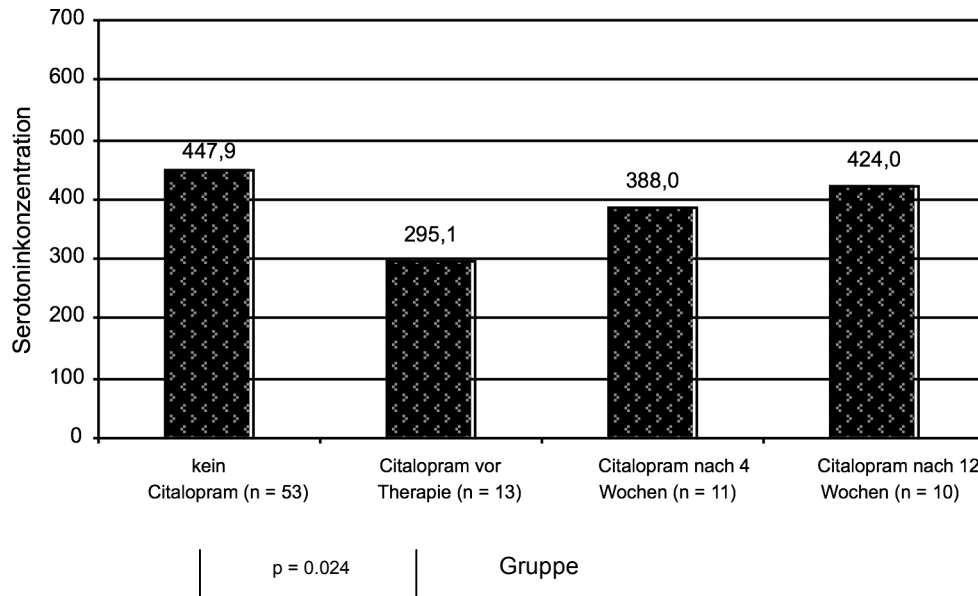


Abb. 16: Serotoninkonzentration nach 4 Wochen Interferon- α -Therapie

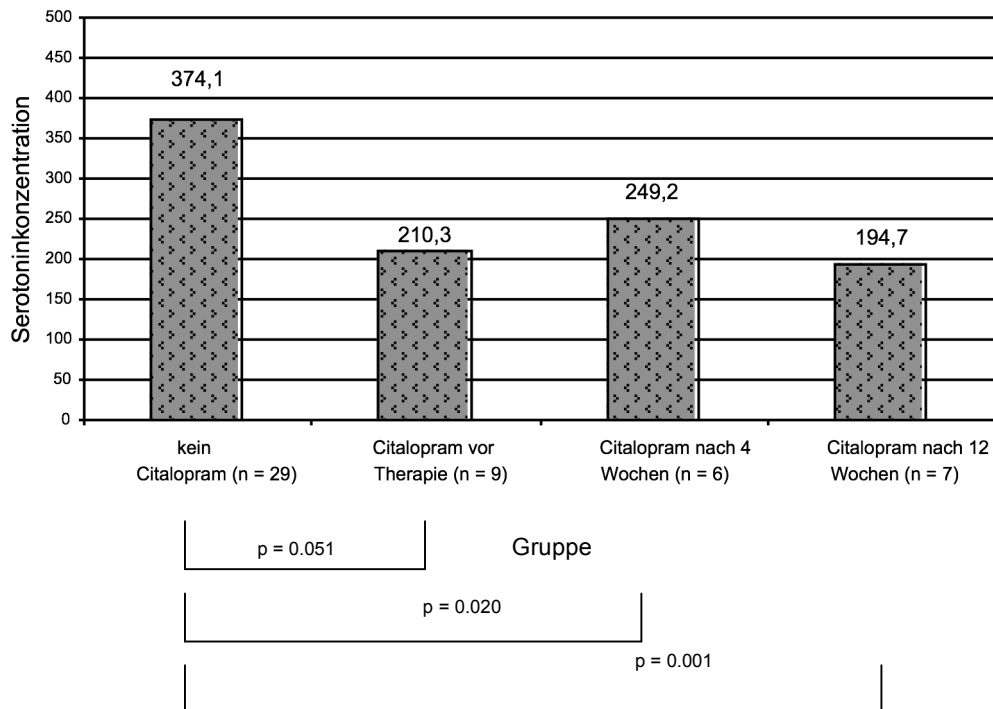


Abb. 17: Serotoninkonzentration nach 12 Wochen Interferon- α -Therapie

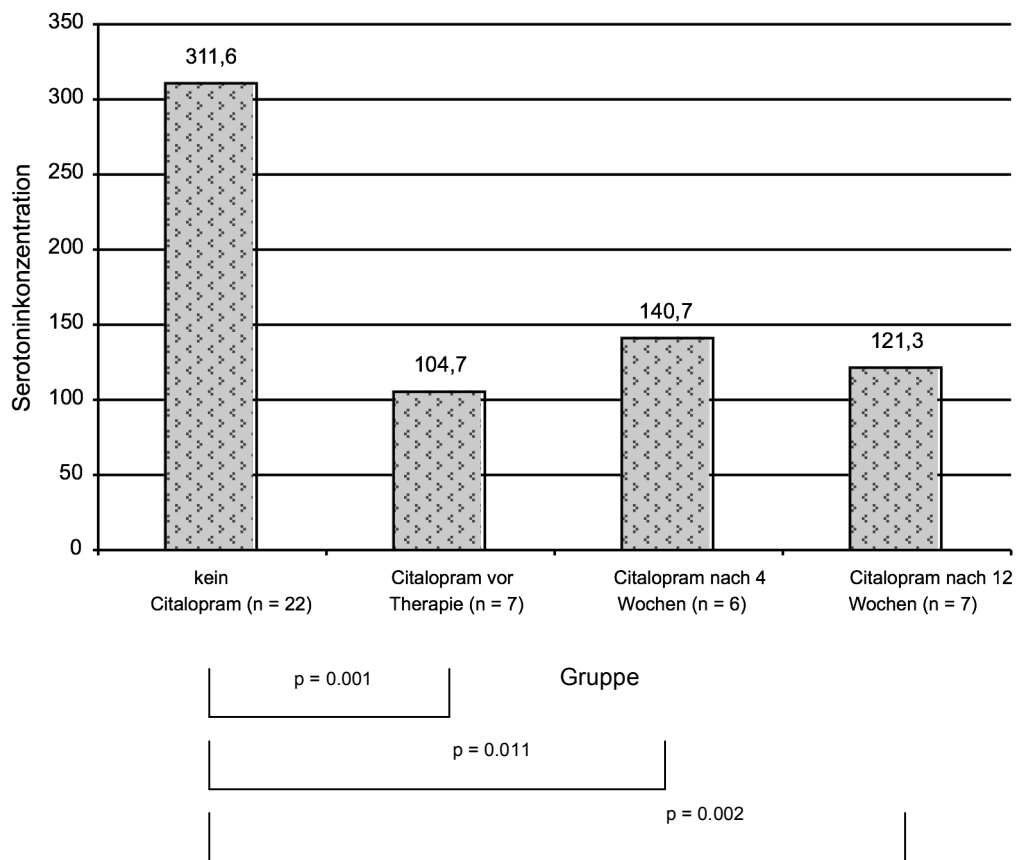
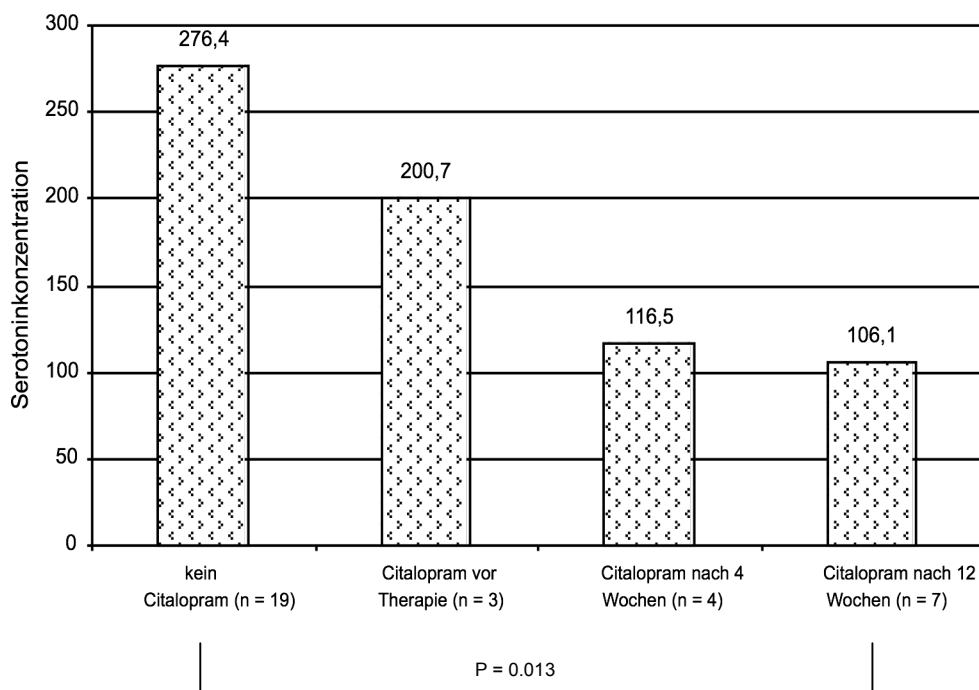


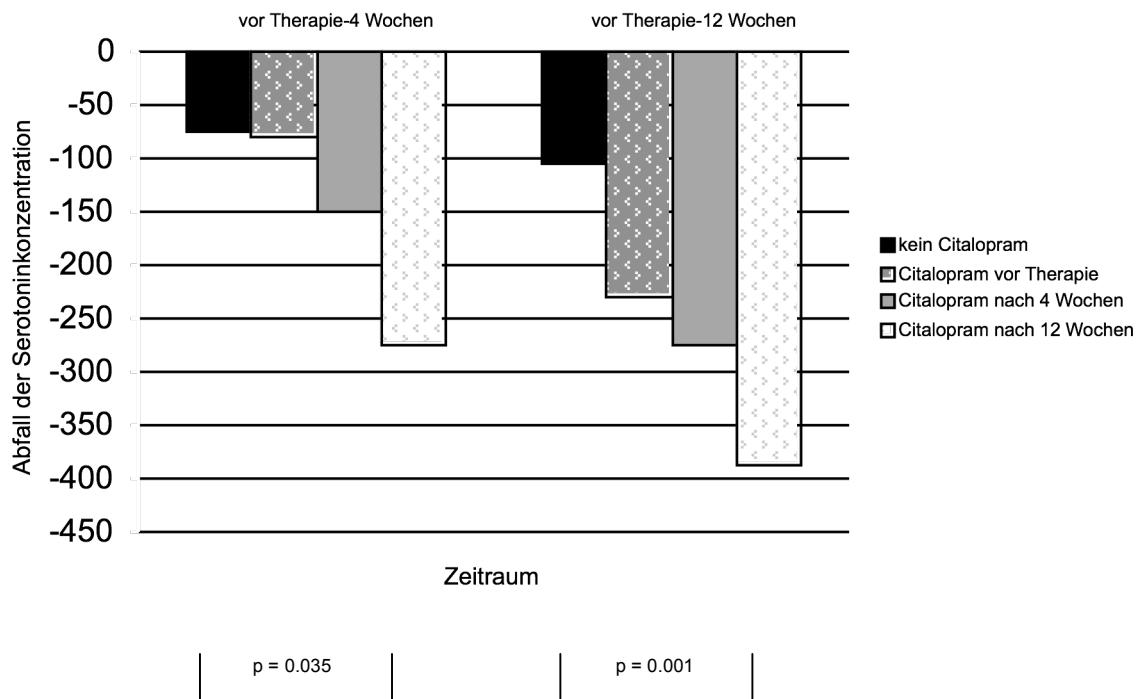
Abb. 18: Serotoninkonzentration 24 Wochen nach Beginn der Interferon- α -Therapie



(geringe Fallzahl)

Gruppe

Abb. 19: Veränderungen des Serotoninspiegels während der Behandlung mit Interferon- α



3.3.2 Serotoninkonzentration als Prädiktor für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung

Um genauer überprüfen zu können, ob die Höhe der Serotoninkonzentration als Prädiktor für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung nutzbar ist, dichotomisierten wir die Gruppen am Cut-off-Wert von 335 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten (vgl. Tab. 18) und berechneten so zunächst das relative Risiko für die Entwicklung einer depressiven Episode.

Tab. 18: Serotoninlevel ober- und unterhalb des Cut-off-Wertes der Patienten in den verschiedenen Gruppen

Gruppen						X ²	df	p
Zeitpunkt	Serotonin-konzentration	kein Citalopram	Citalopram vor Therapie	Citalopram nach 4 Wochen	Citalopram nach 12 Wochen			
vor Therapie	oberhalb	88.7% (47)	38.5% (5)	63.6% (7)	60.0% (6)	16.37	3	0.001
	unterhalb	11.3% (6)	61.5% (8)	36.4% (4)	40.0% (4)			
nach 4 Wochen	oberhalb	75.9% (22)	22.2% (2)	16.7% (1)	14.3% (1)	16.76	3	0.001
	unterhalb	24.1% (7)	77.8% (7)	83.3% (5)	85.7% (6)			
nach 12 Wochen	oberhalb	54.4% (12)	0.0%	16.7% (1)	0.0%	12.58	3	0.006
	unterhalb	45.5% (10)	100.0% (7)	83.3% (5)	100.0% (7)			

Relatives Risiko

Aus den in Tabelle 18 dargestellten Werten ergab sich für Patienten mit niedrigem Serotoninkonzentrationsspiegel vor der Behandlung ein relatives Risiko von 3,36 (CI = 1,33-8,53; p = 0,008) für die Notwendigkeit einer antidepressiven Therapie während der Behandlung mit Interferon- α . Dies bedeutet, dass Patienten mit Serotoninspiegeln unter 335 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten ein 3,36-fach höheres Risiko als jene mit normalen Serotoninkonzentrationsspiegeln hatten, eine Depression zu entwickeln.

Niedrige Serotoninkonzentrationsspiegel nach vier Wochen Interferon- α -Behandlung bedingten ein relatives Risiko von 3,51 (CI = 1,77-6,96; p < 0.001) für die spätere Erforderlichkeit einer antidepressiven Behandlung nach 12 Wochen Therapie. Diese Patienten hatten demnach ein ca. dreieinhalbfach erhöhtes Risiko, an einer depressiven Episode zu erkranken gegenüber jenen, die zu diesem Zeitpunkt normale Serotoninkonzentrationen aufwiesen.

Sensitivität und Spezifität der Prädiktion

Wurden Höhe der Serotoninkonzentration vor Therapie und der Abfall der Serotoninkonzentration während des ersten Therapiemonats in das Regressionsmodell mit einbezogen, ergaben sich folgende Sensitivität und Spezifität der Prädiktion:

Serotoninkonzentrationspiegel vor der Behandlung (1.) (standardisiertes beta = 15,5; CI = 2,7-87,0; p = 0,002) in Kombination mit dem Serotoninabfall nach vier Wochen Behandlung (2.) (standardisiertes beta = 1,01; CI = 1,0-1,012; p = 0,021) führten zu einer:

- Sensitivität von: 47,1% (1.) oder 68,2% (1.+2.) und einer
- Spezifität von: 88,7% (1.) oder 85,2% (1.+2.).

Dies bedeutet, dass Serotoninspiegel unter 335 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten vor Beginn einer Therapie und ein starker Abfall desselben während des ersten Therapiemonats mit einer Gesamtsensitivität von ca. 60% (Bayes-Theorem) diejenigen Patienten identifizierten, die eine antidepressive Behandlung benötigten.

3.3.3 Vergleich der Serotoninkonzentrationen der Patientengruppe über den Therapiezeitraum mit den Werten der Kontrollgruppe

Beim Vergleich der mit Citalopram behandelten Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten jeweils mit der Gruppe der unbehandelten Patienten als Kontrollgruppe in Bezug auf die Höhe der Serotoninkonzentration zeigte sich, dass die antidepressiv unbehandelten Patienten zu jedem Therapiezeitpunkt deskriptiv höhere Werte der Serotoninkonzentration aufwiesen als alle Patienten, die zu irgendeinem Therapiezeitpunkt antidepressiv behandelt wurden (vgl. Tab. 17). Vor Therapiebeginn ergab sich ein signifikanter Unterschied lediglich zu den bereits zu diesem Zeitpunkt mit Citalopram Behandelten (T = 2,51; df = 15,14; p = 0,024, vgl. Tab. 19 und Abb. 15).

Nach einem Therapiemonat mit Interferon- α wies die Kontrollgruppe nur noch einen geringfügig signifikant höheren Serotoninkonzentrationswert auf als die vorbehandelten Patienten (T = 2,23; df = 9,47; p = 0,051). Im Vergleich mit den ab dieser Zeit antidepressiv Behandelten zeigten die Kontrollpersonen signifikant höhere Serotoninspiegel (T = 2,44; df = 33; p = 0,020), der Unterschied zu den später Behandelten erwies sich als hochsignifikant (T = 3,62; df = 34; p = 0,001, siehe Abb. 16).

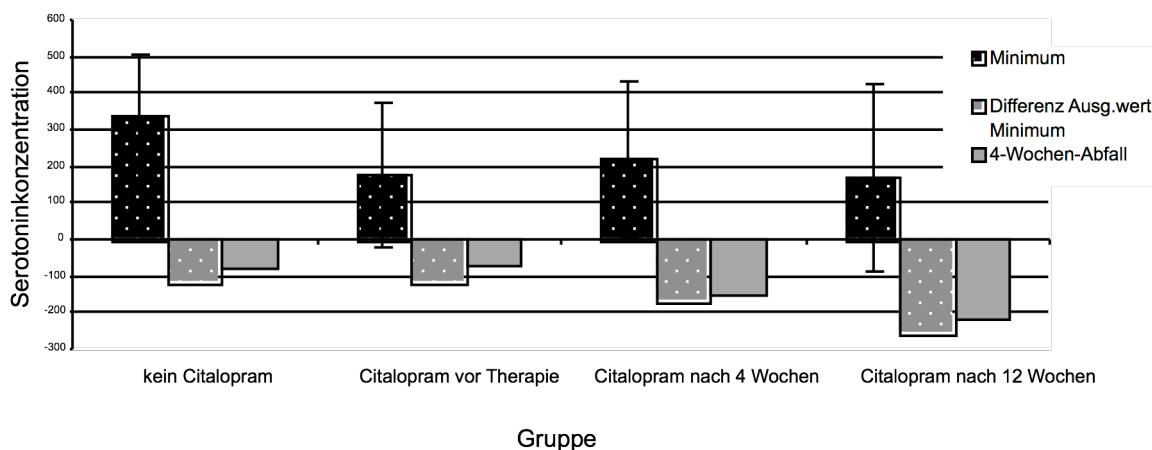
Nach drei Monaten lagen die Serotoninkonzentrationswerte aller mit Citalopram behandelten Gruppen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Gruppe mit Citalopram vor Therapie: T = 3,58; df = 27; p = 0,001; Gruppe mit Citalopram nach vier Wochen Therapie: T = 2,73; df = 26; p = 0,011; Gruppe mit Citalopram nach 12 Wochen Therapie: T = 3,45; df = 27; p = 0,002, vgl. Abb. 17), während nach 6 Monaten Therapie nur noch die zuletzt behandelte Gruppe eine signifikant niedrigere Serotoninkonzentration aufwies (T = 2,69; df = 24; p = 0,013, siehe Abb. 18).

Tab. 19: Signifikanzen des Vergleichs von nicht antidepressiv und antidepressiv Behandelten bezüglich der Höhe der Serotoninkonzentration im Verlauf der Interferon- α -Therapie

Zeitpunkt	kein Citalopram	Citalopram vor Therapie			Citalopram nach 4 Wochen			Citalopram nach 12 Wochen		
		T	df	p	T	df	p	T	df	p
vor Therapie		2.51	15.14	0.024			n.s.			n.s.
4 Wochen		2.23	9.47	0.051	2.44	33	0.020	3.62	34	0.001
12 Wochen		3.58	27	0.001	2.73	26	0.011	3.45	27	0.002
24 Wochen				n.s.			n.s.	2.69	24	0.013
Diff. Minimum-Ausgangswert				n.s.			n.s.	2.08		0.037
Minimum		2.93	66	0.005	1.99	64	0.051	2.66	63	0.010
Abfall 4 Wochen				n.s.			n.s.			n.s.

Vergleiche zwischen den Gruppen ergaben lediglich für das Serotonin-Minimum einen signifikanten Unterschied über alle vier Gruppen ($F = 4,36$; $df = 3$; $p = 0,007$). Gegenüber den nach 4 Wochen Behandelten zeigten die antidepressiv unbehandelten Patienten ein marginal höheres Serotoninkonzentrationsminimum. Im Vergleich mit den bereits vorher und spät behandelten Patienten wiesen sie eine hochsignifikant höhere Serotoninkonzentration im Verlauf der Interferon- α -Behandlung auf. Die Differenz zwischen individuellem Minimum der Serotoninkonzentration und dem Ausgangswert erwies sich bei den Kontrollpersonen als deutlich geringer im Vergleich zu den spät antidepressiv Behandelten. Der Abfall der Serotoninkonzentration zeigte sich – obwohl deskriptiv höchst verschieden – nicht signifikant unterschiedlich, was auf die große Varianz in der spät antidepressiv behandelten Gruppe zurückzuführen ist (Tab. 19 und Abb. 20).

Abb. 20: Serotoninkonzentrations-Minima und -Abfälle von nicht antidepressiv und antidepressiv Behandelten im Verlauf der Interferon- α -Therapie



3.3.4 Serotoninaufnahme-Aktivität im Therapieverlauf mit und ohne antidepressive Behandlung

Wir fanden weder zwischen den Gruppen noch innerhalb der Gruppen signifikante Unterschiede. Deskriptiv fiel die Aktivität der Serotoninaufnahme in der Gruppe, die nach drei Monaten antidepressiv behandelt wurde, am stärksten ab (siehe Tab. 20) (Differenz wegen geringer Fallzahl und großer Varianz nicht signifikant).

Tab. 20: Aktivität der Serotoninaufnahme von zu verschiedenen Zeitpunkten antidepressiv behandelter Patienten im Verlauf der Interferon- α -Therapie

Serotonin- aufnahme- Aktivität	n	kein Citalopram	n	Citalopram vor Therapie	n	Citalopram nach 4 Wochen	n	Citalopram nach 12 Wochen
vor Therapie	52	49.35 \pm 15.71	6	50.54 \pm 22.45	11	47.00 \pm 19.78	8	62.81 \pm 35.57
4 Wochen	28	57.71 \pm 19.15			4	46.25 \pm 6.52	5	29.80 \pm 23.71
12 Wochen	21	52.52 \pm 21.23					4	39.33 \pm 30.88
24 Wochen	15	47.89 \pm 27.75						

3.3.5 MAO-B-Aktivität im Therapieverlauf mit und ohne antidepressive Behandlung

Signifikant unterschieden sich die vier Gruppen bei den between-group-Vergleichen nach 6 Monaten Therapie ($F = 5,32$; $df = 3$; $p = 0,005$). Dieser Unterschied ging zum einen auf die geringere MAO-B-Aktivität der Gruppe ohne Citalopram, verglichen mit derjenigen, die nach 3 Monaten Citalopram erhielt ($p = 0,008$), zurück. Zum anderen war die geringere MAO-B-Aktivität der Gruppe mit Citalopram vor Therapie gegenüber derjenigen mit Medikation nach 3 Monaten ausschlaggebend ($p = 0,054$, die lediglich marginale Signifikanz lag an der geringen Fallzahl der Gruppe mit Citalopram nach einem Monat).

Ein starker Trend zeigte sich im Vergleich der Gruppen bezüglich der prä-post-Differenz der MAO-B-Aktivität ($F = 2,94$; $df = 3$; $p = 0,051$). Die Gruppe derjenigen, die nach 3 Monaten Citalopram bekam, zeigte hier verglichen mit den drei anderen Gruppen eine gut dreieinhalbfach höhere Differenz (siehe Tabelle 21).

Tab. 21: MAO-B-Aktivität von zu verschiedenen Zeitpunkten antidepressiv behandelter Patienten im Verlauf der Interferon- α -Therapie

MAO-B-Aktivität	n	kein Citalopram	n	Citalopram vor Therapie	n	Citalopram nach 4 Wochen	n	Citalopram nach 12 Wochen	p
vor Therapie	53	2.54 \pm 1.47	13	3.07 \pm 1.61	11	2.79 \pm 1.88	9	2.64 \pm 1.67	n.s.
4 Wochen	29	4.46 \pm 2.01	9	4.50 \pm 1.98	6	4.80 \pm 2.81	7	5.05 \pm 2.70	n.s.
12 Wochen	22	4.85 \pm 3.44	7	4.01 \pm 1.44	6	4.32 \pm 1.75	7	5.03 \pm 1.54	n.s.
24 Wochen	19	4.18 \pm 1.69	2	3.07 \pm 2.16	4	5.64 \pm 0.80	7	6.78 \pm 1.73	0.005
individueller Anstieg	53	1.75 \pm 2.59	13	1.40 \pm 1.51	11	1.45 \pm 1.86	9	3.83 \pm 2.24	n.s.
individuelles Maximum	53	4.26 \pm 2.98	13	4.47 \pm 1.89	11	4.24 \pm 2.74	9	6.57 \pm 2.16	n.s.
Anstieg 4 Wochen	27	1.65 \pm 1.45	9	1.57 \pm 1.49	6	1.85 \pm 3.19	7	2.32 \pm 2.66	n.s.
Diff. vor – nach Th.	19	1.30 \pm 2.05	2	0.93 \pm 0.35	4	1.05 \pm 1.15	7	3.87 \pm 2.25	0.051

Im Folgenden sind die Entwicklungen innerhalb der Gruppen dargestellt (siehe Abb. 21): Es gab keine signifikanten Veränderungen über die gesamte Behandlungszeit (Varianzanalyse mit Messwiederholung, Daten normalverteilt). Aufgrund der z.T. geringen Fallzahlen in den Subgruppen können die Ergebnisse jedoch nur hinweisende Bedeutung haben. Beim Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte mit dem Ausgangswert zeigte sich in der Gruppe der Patienten ohne Citalopram ein zunächst hochsignifikanter Anstieg der MAO-B-Aktivität ($T = - 5,91$; $df = 26$; $p \leq 0,001$), um dann – mit leichtem Abfall zwischen 3 und 6 Monaten – auf annähernd gleichem (hohem) Niveau zu bleiben. Darüber hinaus zeigten sich weiterhin signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert nach drei und sechs Monaten (3 Monate: $T = - 2,83$; $df = 21$; $p = 0,010$; 6 Monate: $T = - 2,75$; $df = 18$; $p = 0,013$).

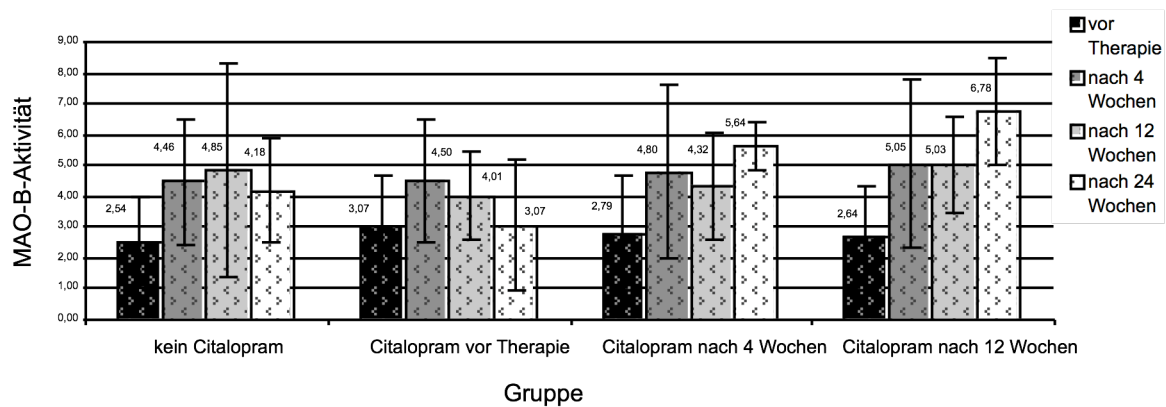
In der Gruppe der Patienten, die Citalopram vor der antiviralen Therapie erhielten, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg in den ersten vier Wochen ($T = - 3,15$; $df = 8$; $p = 0,014$), danach fielen die Werte ab. Der Endwert entspricht näherungsweise dem Ausgangswert.

Die Patienten, die nach 4 Wochen Therapie antidepressiv behandelt wurden, wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten auf, obgleich deskriptiv ein deutlicher Anstieg der MAO-B-Aktivität zu vermerken war.

In der Patientengruppe der nach 3 Monaten mit Citalopram Behandelten konnte zunächst ein deskriptiver (nicht signifikanter) Anstieg beobachtet werden. Nach drei und sechs Monaten zeigte die MAO-B-Aktivität dann signifikant erhöhte Werte gegenüber dem Ausgangswert (3 Monate: $T = - 2,71$; $df = 6$; $p = 0,035$; 6 Monate: $T = - 4,22$; $df = 5$; $p = 0,008$).

Zusammenfassend zeigte die MAO-B-Aktivität in den beiden Gruppen, die Citalopram während der Behandlung erhielten, kontinuierlich ansteigende Werte, während sie bei den beiden anderen Gruppen wieder abfiel. Da die MAO-B-Aktivität jedoch auch in der Gruppe der Patienten ohne Citalopram bis zum dritten Monat anstieg, eignet sich ein gemessener Anstieg eventuell nicht als Indikator für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung, es sei denn, man würde noch weitere Messungen im Behandlungszeitraum (z.B. nach 4 und 5 Monaten) durchführen.

Abb. 21: MAO-B-Aktivität zwischen Subgruppen mit Citalopram-Medikation zu verschiedenen Therapiezeitpunkten und Patienten ohne Citalopram



Zusammenfassung

Serotonerge Parameter als Prädiktoren für die Notwendigkeit einer antidepressiven Therapie

Niedrige thrombozytäre Serotoninspiegel vor und ein steiler Abfall während der ersten vier Wochen der antiviralen Behandlung mit pegyliertem Interferon- α bedingen ein höheres Risiko für die Entwicklung klinisch relevanter depressiver Episoden mit der nachfolgenden Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung.

Weder die Serotoninaufnahme- noch die MAO-B-Aktivität eignen sich als Indikatoren für die Detektion sich entwickelnder Depressionen, es sei denn man führte – im Falle der letzteren – noch weitere Messungen im Behandlungszeitraum (z.B. nach 4 und 5 Monaten) durch.

4. Diskussion

Allgemein liegt die Prävalenz von Interferon- α -induzierten Depressionen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion bei bis zu 45 Prozent (Raison et al., 2007; Schäfer et al., 2007; Horikawa et al., 2003; Fried, 2002; Musselman et al., 2001; Hauser et al., 2002; Bonaccorso et al., 2002). Diese machten bisher oft eine Dosisreduktion oder sogar vorzeitigen Abbruch der Therapie notwendig (Fried, 2002; Renault et al., 1987).

Auf der Suche nach peripher zugänglichen (Labor-)Parametern für die Detektion einer sich entwickelnden oder manifesten Depression konnten wir, ausgehend von der These, dass die depressogenen Eigenschaften der Interferon- α -Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion mit Veränderungen im serotonergen System einhergehen (Maes et Meltzer, 1995; Bonaccorso et al., 2002), in der vorliegenden Studie sowohl Einflüsse der Interferon- α -Therapie als auch die einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis C-Virus auf den thrombozytären Serotoninstoffwechsel nachweisen.

In der Frage nach einer möglichen Verwendbarkeit der serotonergen Parameter als Prädiktoren für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung bei dieser Patientengruppe konnten wir feststellen, dass eine niedrige Ausgangsserotoninkonzentration und ein rascher Abfall derselben eine Vorhersage über das individuelle Risiko für die Entwicklung einer Depression erlauben kann.

4.1 Chronische Hepatitis C-Virusinfektion und serotonerge Parameter

Um den Einfluss der Interferon- α -Therapie auf die serotonergen Parameter von dem einer chronischen Hepatitis C-Infektion unterscheiden zu können, untersuchten wir zunächst den Einfluss der Erkrankung allein auf den Serotoninstoffwechsel. Im Vergleich der serotonergen Parameter von Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion mit denen einer gesunden Kontrollgruppe zeigten sich neben verschiedenen Hepatitis C-assoziierten Veränderungen im thrombozytären Serotoninstoffwechsel auch unabhängige Einflüsse von Geschlecht und Alter.

4.1.1 Altersabhängige Unterschiede der Serotoninkonzentration

So fielen in der Gesamtbetrachtung beider Gruppen altersabhängige Unterschiede in Bezug auf die Serotoninkonzentration auf: Je älter die Personen, desto geringer die gemessene Konzentration. Die

jüngeren Personen wiesen sowohl in der Gruppe der an Hepatitis C-Erkrankten als auch in der Kontrollgruppe höhere Serotoninkonzentrationen auf. Dieser Unterschied wurde in der Kontrollgruppe signifikant, in der Gruppe der Hepatitis C-Erkrankten konnte er lediglich deskriptiv festgestellt werden.

Auch in einer Untersuchung von L. Franke (2003) fanden sich signifikant höhere 5-HT-Konzentrationen bei den jüngeren Probanden der untersuchten Kontrollgruppe. In dieser Studie wurden 71 unbehandelte depressive Patienten untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe in Hinblick auf die 5-HT-Konzentration miteinander verglichen. Die mittlere Serotoninkonzentration der gesunden Probanden lag bei 483 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten, wobei sich signifikante differentielle Unterschiede zeigten. Frauen unter 30 Jahren wiesen Werte von 520 und Männer derselben Altersgruppe von 480 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten auf. Bei den Personen über 50 Jahren hingegen lagen die Mittelwerte bei 400 bis 410 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten für beide Geschlechter. Im Vergleich dazu fanden wir bei unseren Kontrollen etwas niedrigere Werte (Mittelwert 437 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten). Bei den unter 43-jährigen (Altersmedian) lagen sie bei 473 und oberhalb dieser Altersgrenze bei 399 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten.

Unsere Daten weisen ebenso wie die von L. Franke vorgestellten Ergebnisse darauf hin, dass ein höheres Alter mit einem veränderten Serotoninstoffwechsel verbunden und damit ein Risikofaktor für die Entwicklung von Depressionen sein kann. Dieses Resultat unterstützt andere aktuelle Studien, mit denen demonstriert werden konnte, dass depressive Symptome allgemein gehäuft bei älteren Menschen auftreten und die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt (van't Veer-Tazelaar et al., 2007; Blay et al., 2007; Bergdahl et al., 2007).

Schon die Forschergruppe um Renault und Hoofnagle bezeichnete in der ersten veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studie zu psychiatrischen Nebenwirkungen unter Interferon- α -Therapie ein höheres Lebensalter als Risiko für die Entwicklung psychiatrischer Komplikationen unter dieser Therapie (Renault et Hoofnagle, 1987). Es wurde aber angenommen, dass eher vaskuläre Veränderungen im Alter dafür verantwortlich seien. Den hier vorgelegten Daten zufolge scheint jedoch den serotonergen Veränderungen gleichwohl neben vaskulären Risikofaktoren eine bedeutende Rolle zuzukommen.

Depressionen treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Kelly et al., 2007; Garde, 2007; DSM-IV TR, 2003). Es zeigt sich jedoch auch hier, dass der Faktor Geschlecht in verschiedenen Lebensaltern unterschiedlich starken Einfluss nehmen kann. Diese altersspezifische Natur der Geschlechtsunterschiede wird zum Teil durch Unterschiede in den sozialen Rollen in verschiedenen Lebensabschnitten erklärt (Jorm, 1987) und steht im Zusammenhang mit dem für Frauen höheren Risiko für ungünstigere sozioökonomische Umstände (Garde, 2007; Sonnenberg et al., 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurde zwar der beschriebene Alterseinfluss festgestellt, jedoch kein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf den Parameter Serotoninkonzentration. Andere Studien wie die von Rao et al. (1998) und Pfeffer et al. (1998) zeigten zwar abweichende (höhere bei Pfeffer und Kol-

legen, niedrigere bei Rao et al.) Serotoninkonzentrationen bei depressiven Patienten im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe, jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters und ebenfalls keine des Geschlechtes.

Bei anderen Untersuchungen konnten hingegen Geschlechtseinflüsse – wenn auch nicht einheitlich – auf die Serotoninkonzentrationsspiegel gefunden werden. So lagen in den Studien von Le Quan-Bui et al. (1984) und Ortiz et al. (1988), die 5-HT-Spiegel sowohl bei depressiven als auch psychisch gesunden Frauen signifikant höher als bei Männern. In der bereits genannten Studie von Franke (2003) konnte bei der gesunden Kontrollgruppe zunächst nur eine Tendenz zu leicht höheren thrombozytären 5-HT-Konzentrationen bei Frauen im Vergleich zu Männern festgestellt werden. Bei Betrachtung der Daten unter dem Aspekt der Altersabhängigkeit trat jedoch nur in der Altersgruppe unter 30 Jahren eine signifikant höhere mittlere 5-HT-Konzentration bei den Frauen auf. In den Altersgruppen 30-50 Jahre und über 50 Jahre gab es dagegen keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Ein ähnliches Bild ergab sich auch für die Gruppe der unbehandelten depressiven Patienten. Die Mittelwerte der depressiven Patienten lagen bei 475 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten (Frauen) und 466 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten (Männer) und damit insgesamt etwas höher als bei den von uns untersuchten Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion (Mittelwert 436 ng 5-HT/10⁹ Thrombozyten).

Demgegenüber zeigte die Untersuchung von Mück-Seler und Kollegen (1996) niedrigere 5-HT-Konzentrationen sowohl bei depressiven als auch bei gesunden Frauen.

Die Ergebnisse sprechen möglicherweise für das Vorliegen unterschiedlicher Regulationsmechanismen für die thrombozytäre 5-HT-Konzentration zwischen den Geschlechtern. In der zitierten Arbeit von L. Franke (2003) wurde deshalb die Hypothese aufgestellt, dass diese Mechanismen besonders bei depressiven Frauen gestört seien und daher unter anderem die stärkere Ausprägung bestimmter Symptome (Depressivität, Somatisierung, Aggressivität und Feindseligkeit) bei den untersuchten Frauen erklären könnten.

Aufgrund der zum Teil widersprüchlichen Daten ist anzunehmen, dass der Einfluss des Geschlechtes auf die Steuerung des Serotoninhaushaltes sehr vielfältig zu sein scheint und wahrscheinlich noch anderen, z.B. hormonellen Beeinflussungen unterliegt, die in den dargestellten Untersuchungen nicht berücksichtigt wurden.

4.1.2 Einfluss auf die Serotoninaufnahme-Aktivität

In unserer Studie gab es keinen Unterschied der Serotoninaufnahme-Aktivität zwischen den beiden Gruppen. Die Hepatitis C-Erkrankung scheint mithin keinen Einfluss auf diesen Parameter zu nehmen. Darüber hinaus fanden sich auch bei der Überprüfung des Einflusses anderer Faktoren wie Alter und Geschlecht keine Hinweise auf Beeinflussung der Serotoninaufnahme-Aktivität. Dahingegen zeigte die

Arbeit von L. Franke (2003), in der ebenfalls die Serotoninaufnahme-Aktivität bei depressiven Patienten untersucht wurde, Unterschiede bezüglich der Mittelwerte. So wiesen die depressiven Männer und Frauen etwas höhere Werte auf: 51 bzw. 52 (14-C)-5-HT-Aufnahme pmol/10⁹ Thrombozyten x 5 min (Frauen bzw. Männer) im Vergleich zu 47 (14-C)-5-HT-Aufnahme pmol/10⁹ Thrombozyten x 5 min der gesunden Probanden.

Depressionen scheinen demnach im Gegensatz zur Hepatitis C-Infektion zu einer höheren Aufnahme-Aktivität und damit zu einer verminderten verfügbaren Serotoninkonzentration zu führen.

4.1.3 Verminderung der MAO-B-Aktivität

In unseren Untersuchungen führte die chronische Infektion mit dem Hepatitis C-Virus zu einer Senkung der MAO-B-Aktivität. Wir fanden einen hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen: Die gesunden Probanden wiesen deutlich höhere Werte als die an Hepatitis C-Erkrankten auf, was auf einen Kompensationsmechanismus im serotonergen Metabolismus der Erkrankten hinweist.

Darüber hinaus fand sich in unserer Studie der aus der Forschung bekannte Effekt der MAO-B-Aktivität auf den Faktor Geschlecht. Die Frauen wiesen eine signifikant höhere MAO-B-Aktivität als die Männer auf. In der Literatur ist dies bereits hinreichend beschrieben (van Kempen et al., 1992; Halbreich et al., 1990; Takahashi, 1977). Dieser Effekt war in beiden Gruppen vorhanden, so dass angenommen werden kann, dass der Geschlechtseinfluss unbeeinträchtigt von einer HCV-Infektion wirkt.

Bezogen auf die Geschlechter deuten die Resultate erneut auf verschiedene Regulationsmechanismen im Serotoninmetabolismus hin. Dieser bei Frauen gesteigerte Serotonin-Abbau mit konsekutivem Serotoninmangel könnte u.a. eine Erklärung für die bei Frauen häufiger auftretenden Depressionen sein (Kelly et al., 2007; Garde, 2007; DSM-IV TR, 2003). So wurde etwa durch die Untersuchung von K. Garde (2007) demonstriert, dass unipolare Depressionen zweimal so häufig bei Frauen auftreten. Ebenso zeigten Kelly et al. (2007) in ihrer Studie, dass Frauen signifikant mehr Angst- und depressive Symptome aufwiesen als die männliche Vergleichsgruppe.

Zusammenfassend fanden wir eine signifikante Verminderung der MAO-B-Aktivität durch die chronische Hepatitis C-Infektion, während keine signifikanten Unterschiede zwischen HCV-infizierten Patienten und gesunden Kontrollen bezüglich der Serotoninkonzentration und der Wiederaufnahme-Aktivität nachgewiesen wurden.

Eine Hepatitis C-Erkrankung hat demnach keinen direkten Einfluss auf die serotonerge Konzentration. Die indirekte Bedeutung liegt in der Auswirkung auf den Serotoninabbau, d.h. die Reduktion der Aktivität der MAO-B. Da über das Enzym Monoaminoxidase der Hauptabbauweg des Serotonins erfolgt, könnte eine Verminderung der Aktivität derselben ein kompensatorischer Mechanismus sein, die

Wirkspiegel des verfügbaren Serotonins im synaptischen Spalt zu verlängern. Auf diese Weise könnte den depressionsfördernden Eigenschaften einer reduzierten Serotoninkonzentration entgegengewirkt werden.

Dies könnte insbesondere denjenigen zugute kommen, die per se niedrigere Serotoninkonzentrationen aufweisen: Auch wenn in der vorliegenden Arbeit keine altersspezifischen Veränderungen der MAO-B-Aktivität durch die chronische HCV-Infektion gezeigt werden konnten, so konnte doch nachgewiesen werden, dass Personen, ob erkrankt oder nicht, im höheren Lebensalter über niedrigere Serotoninkonzentrationen verfügen, was möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Depressionen führt.

Auch die bekanntlich häufiger auftretende Depressivität bei Frauen fand in unseren Untersuchungen ihre Entsprechung. Das Ergebnis der signifikant erhöhten MAO-B-Aktivität deutet auf eine erhöhte Serotonin-Abbaurrate hin und spricht infolgedessen für die Tatsache, dass Depressionen geschlechtsspezifischen Häufigkeiten unterliegen. Eine Veränderung dieser Relation scheint durch eine Hepatitis C-Erkrankung nicht vorzuliegen.

4.2 Modulation des Serotoninstoffwechsels durch die Interferon- α -Therapie

In der anschließenden Untersuchung des Einflusses von Interferon- α auf die serotonergen Parameter wurden im Verlauf der Therapie der mit chronischer Hepatitis C-Infizierten deutliche Einflüsse auf die gemessenen thrombozytären serotonergen Parameter festgestellt.

4.2.1 Veränderungen der Serotoninkonzentration

Wir kamen im Zuge unserer Untersuchungen bezüglich der Serotoninkonzentration unter der Interferontherapie zu zwei wichtigen Ergebnissen:

1. Während der Interferontherapie fiel die Serotoninkonzentration signifikant ab und lag nach sechs Monaten unterhalb des Ausgangsniveaus.

Dies könnte die beschriebene signifikant erhöhte Inzidenz der Depressionen bei Patienten unter dieser Therapie erklären; vor Therapie gab es bezüglich dieses Parameters keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Patientengruppe.

Dieses Ergebnis stimmt mit dem anderer Forschungsgruppen überein (auch wenn die absoluten Zahlen aufgrund unterschiedlich verwandter Einheiten schwer vergleichbar sind). So wurden auch in einer Studie von Bonaccorso und Kollegen (2002a) signifikant niedrigere Serotoninkonzentrationen im Verlauf einer Interferon- α -Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion gemessen. Bei der

Untersuchung der 5-HT-Serumkonzentrationen von 14 Patienten lagen bei der Baseline noch 595 ± 251 5-HT ng/ml vor, nach 4 Wochen nur noch 361 ± 130 und nach 4-6 Monaten 328 ± 128 ng/ml ($p < 0,001$). Im Vergleich fielen bei unseren Messungen die Serotoninkonzentrationen von initial 53 Patienten von 448 ± 149 ng 5-HT/ 10^9 Thrombozyten vor Therapiebeginn über 374 ± 114 (nach 4 Wochen) und 312 ± 137 (nach 3 Monaten) bis hin zu 276 ± 159 ng 5-HT/ 10^9 Thrombozyten nach 6 Monaten ab ($p = 0,015$).

Auch die Studie von Russo und Kollegen (2005), in der die thrombozytären Serotoninkonzentrationen von 18 Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion untersucht wurden, zeigte einen signifikanten Serotoninkonzentrations-Abfall unter Interferon- α -Therapie. Der mittlere Serotoningehalt im Vollblut sank von 382 auf 242 nmol/l Blut nach zwei Monaten Therapie ab. Bezogen auf die thrombozytären 5-HT-Spiegel lagen diese vor Therapie bei $3,7$ nmol/ 10^9 Thrombozyten und während der Behandlung bei $3,0$ nmol/ 10^9 Thrombozyten ($p = 0,002$). Da die genannten Untersuchungen von Bonaccorso et al. (2002a) und Russo et al. (2005) eine sehr viel geringere Anzahl von untersuchten Patienten beinhalteten und darüber hinaus bei Bonaccorso et al. die Serotoninkonzentration nicht auf eine bestimmte Thrombozytenzahl bezogen wurde und deshalb ein Vergleich von individuellen 5-HT-Konzentrationen im Vollblut nur eingeschränkt möglich ist, sind weitere Studien vonnöten, um unsere Ergebnisse zu überprüfen und verifizieren.

2. Bei den älteren Patienten fiel die Serotoninkonzentration signifikant stärker ab als bei den jüngeren.

Ältere Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die sich einer Interferon- α -Therapie unterziehen, scheinen – bedingt durch ihr ohnehin schon niedrigeres Ausgangsniveau und den steileren Abfall der Serotoninkonzentration während der Therapie – eher für die Entwicklung von Depressionen prädestiniert zu sein als jüngere Patienten.

Dieses Resultat spricht wiederholt für die These, dass dem Faktor Alter eine grundlegende Rolle in der Prävalenz von Depressionen zukommt.

Auch andere genannte Arbeiten (van't Veer-Tazelaar et al., 2007; Blay et al., 2007; Bergdahl et al., 2007) geben Anhaltspunkte für das Vorliegen unterschiedlicher Regulationsmechanismen in unterschiedlichen Lebensaltern. Bezogen auf eine Hepatitis C-Infektion mit nachfolgender Interferon- α -Therapie wurden bisher jedoch – soweit bekannt – keine spezifischen Untersuchungen hinsichtlich des Alterseinflusses auf den thrombozytären Serotoninstoffwechsel durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wird damit erstmals verdeutlicht, dass ältere Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion unter Interferon- α -Therapie anfälliger für die Genese von depressiven Episoden scheinen.

4.2.2 Veränderungen der Serotoninaufnahme-Aktivität

In unserer Studie fand sich, wie schon bei der Untersuchung des Einflusses der Erkrankung allein, kein Hinweis auf eine Veränderung der Serotoninaufnahme-Aktivität durch die Interferon- α -Therapie.

Es gab weder signifikante Unterschiede der Werte im Verlauf der Interferon- α -Therapie noch signifikante Geschlechts- oder Alterseinflüsse.

Auch Russo et al. (2005) konnten in der bereits zitierten Studie keinen Einfluss von Interferon- α auf die 5-HT-Aufnahme-Aktivität beobachten.

Franke et al. postulierten in ihrer im Jahr 2000 veröffentlichten Untersuchung, dass eine erhöhte Wiederaufnahme-Aktivität einer der kritischen Faktoren für eine 5-HT-Defizienz im synaptischen Spalt sein könnte. Eine reduzierte 5-HT-Wiederaufnahme erhöhe die Verfügbarkeit für 5-HT sowohl für die post- als auch die präsynaptischen Rezeptoren, was die Autoren vermuten ließ, dass dies eine kompensatorische Reaktion zur Überwindung einer Abnahme in der 5-HT-Synthese und/oder Freisetzung sein könnte. Schon im Jahr 1983 kamen Meltzer und Kollegen zu demselben Ergebnis: Die signifikant erniedrigte maximum Velocity, d.h. die maximale Geschwindigkeit der 5-HT-Aufnahme (V_{max}) in einer Gruppe von 40 depressiven Patienten führte zu der Hypothese, dass ein verminderter Wert eine adaptive Reaktion für die Wiederherstellung der serotonergen Funktion sein könnte.

Die Autoren Franke et al. fanden zudem heraus, dass zwischen dem Verhältnis V_{max}/K_m (K_m = Affinität zum Substrat) als Maß für die Aufnahmeeffizienz und der 5-HT-Konzentration in den Thrombozyten gesunder Probanden eine Korrelation existiert, die bei depressiven Patienten teilweise gestört sein kann (Franke et al., 2000). Zugleich kamen auch die Studien von Neuger et al. (1999), Meltzer et al. (1983) und Tuomisto et al. (1979) zu dem Ergebnis, dass die V_{max} bei Patienten mit einer Depression signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollen war. Neuger et al. (1999) beobachteten zudem, dass insbesondere Frauen eine niedrigere V_{max} aufwiesen. Auch diese Autoren vermuteten deshalb, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf serotonerge Mechanismen geben könnte. Weitere Untersuchungen führten Franke et al. (2003b) zu der Annahme, dass die geringere V_{max} der thrombozytären Serotoninaufnahme eine niedrige Expression von 5-HT-Transportern reflektiert und zwar nicht nur in den Thrombozyten, sondern auch in der Darmmukosa und den enterischen serotonergen Neuronen. Dieser Umstand könnte zumindest mitverantwortlich für das bei depressiven Patienten erhöhte Risiko für typische gastrointestinale Symptome wie Appetitverlust und Übelkeit sein (Franke et al., 2003b).

In einer anderen Studie desselben Jahres zeigten Franke et al., dass der 5-HT-Aufnahme-Aktivität eine prädiktive Funktion zukommen kann: Eine hohe thrombozytäre Serotoninaufnahme-Aktivität (V_{max}/K_m) war bei depressiven Patienten, die mit Amitriptylin behandelt wurden, mit einer schnellen klinischen Besserung assoziiert (Franke et al., 2003a).

Zusätzlich zu dem oben zitierten Ergebnis einer höheren Serotoninaufnahme-Aktivität bei depressiven Patienten fand die Autorin eine signifikante Abhängigkeit der 5-HT-Konzentration von der 5-HT-Aufnahme-Aktivität in den Thrombozyten depressiver Männer, wogegen bei depressiven Frauen die 5-HT-Konzentration in Thrombozyten mit der Tryptophan-Konzentration im Plasma korrelierte (Franke, 2003).

Dass in unserer Studie weder eine erhöhte Serotoninaufnahme-Aktivität noch eine verminderte maximale Geschwindigkeit derselben (V_{max}) gemessen wurde, liegt unter Umständen an den Einflüssen der Hepatitis C-Erkrankung und/oder der Interferon- α -Therapie, die diesem Mechanismus eventuell auf noch nicht bekannte Weise entgegensteuern und weitere Untersuchungen diesbezüglich notwendig machen.

4.2.3 Veränderungen der MAO-B-Aktivität

Allgemein wird angenommen, dass die MAO-B-Aktivität bei depressiven Patienten höher ist (van Kempen et al., 1992).

Auch in der vorliegenden Untersuchung stieg die MAO-B-Aktivität sowohl bei Frauen als auch bei Männern unter der Interferon- α -Therapie zunächst hochsignifikant an und blieb dann gegenüber den Ausgangswerten auf annähernd gleichem Niveau über den gesamten Therapiezeitraum deutlich erhöht. Die im Vergleich größere MAO-B-Aktivität von Frauen, die über den Zeitraum der Interferon- α -Therapie deskriptiv erhalten blieb, stimmt überein mit den bereits genannten Ergebnissen anderer Autoren (van Kempen et al., 1992; Halbreich et al., 1990; Takahashi, 1977).

Im Gegensatz zum Vergleich des Parameters vor der Therapie wurde unter der Interferon- α -Therapie dann auch ein Alterseinfluss auf die MAO-B-Aktivität nachgewiesen: Bei den älteren fand sich ein signifikant größerer Anstieg als bei den jüngeren Patienten.

Eine erhöhte MAO-B-Aktivität führt zu einem schnelleren Abbau von Serotonin im synaptischen Spalt und infolgedessen zu einer verminderten Verfügbarkeit von Serotonin. Dies unterstützt die Hypothese, dass die Interferon- α -Therapie sowohl direkten Einfluss auf die Serotoninkonzentration ausübt, als auch indirekt über eine Induktion der abbauenden Enzyme die Serotoninkonzentration senken und dadurch das Depressionsrisiko erhöhen kann.

Ein möglicher einflussreicher Faktor auf die MAO-B-Aktivität, der in dieser Studie nicht untersucht wurde, ist auch das Rauchen von Zigaretten. So finden sich in der Literatur Hinweise auf eine deutliche Reduktion der MAO-B-Funktion durch das Rauchen. In der Studie von Fowler et al. aus dem Jahr 1996 zeigte sich ein 40%-iger Abfall der MAO-B-Aktivität bei Rauchern im Vergleich zu Nicht- oder Ex-Rauchern. Auch die Studie von Schmidt und Kollegen (1997) wies einen deutlichen Abfall der MAO-B-Aktivität bei Rauchern nach. Da die MAO-B außerdem in den Dopamin-Metabolismus involviert ist und eine Hemmung der MAO-B-Aktivität mit einer erhöhten Dopamin-Aktivität assoziiert ist, führt dies wiederum zu einer Verstärkung und Motivation von belohnendem Verhalten (Fowler et al., 1996).

Aufgrund der Ergebnisse des Alterseinflusses sowohl auf die Serotoninkonzentration als auch die MAO-B-Aktivität während der Therapie kann das Alter unter Interferon- α -Therapie als wesentlicher Einflussfaktor auf den Serotoninstoffwechsel angesehen werden.

Damit bedarf es einer engmaschigeren psychologischen und internistischen Betreuung gerade für ältere Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion unter einer Interferon- α -Therapie. Eingeschlossen sollten repetitive Untersuchungen der serotonergen laborchemischen Parameter sein, um in der Gesamtbetrachtung eine sich entwickelnde Depression gegebenenfalls schneller bemerken und behandeln zu können.

4.3 Thrombozytenabfall unter Interferon- α -Therapie

Es ist bekannt, dass Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion zu Thrombozytopenien neigen. Ursächlich hierfür ist unter anderem die Knochenmarkssuppression, die durch das Hepatitis C-Virus selbst oder auch die Interferon- α -Therapie hervorgerufen werden kann (Übersicht bei Weksler, 2007). In der Studie von Russo et al. (2005) sank die mittlere Thrombozytenanzahl von $206 \times 10^9/l$ Blut vor Therapie auf $160 \times 10^9/l$ während der Interferon- α -Behandlung.

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass ältere Patienten während einer Interferon- α -Therapie öfter an Thrombozytopenien leiden als jüngere (Nudo et al., 2006). Iga und Kollegen demonstrierten, dass Patienten nach einer erfolgreichen Therapie mit Interferon- α wieder ansteigende Thrombozytenzahlen aufwiesen. Dies war jedoch nicht der Fall bei jenen, deren Therapie nicht erfolgreich war (Iga et al., 2005).

Da die 5-HT-Konzentration im Plasma sehr niedrig ist (das Gleichgewicht zwischen freiem und in Thrombozyten gespeichertem 5-HT im Blut liegt bei etwa 1:99 (Huether et Rütger, 1999)), wird davon ausgegangen, dass eine 5-HT-Bestimmung im Vollblut oder Serum die thrombozytäre Konzentration widerspiegelt (Kremer et al., 2000; van Kempen et al., 1992). Dasselbe gilt für die Bestimmung der MAO-B-Aktivität (van Kempen et al., 1985).

Dabei muss jedoch beachtet werden, dass diese Größe auch von der Thrombozytenanzahl im Blut beeinflusst wird; die physiologische Schwankungsbreite liegt zwischen $130-340 \times 10^9$ Thrombozyten/Liter (Franke, 2003). Konsekutiv hätten Thrombozytenabfälle auch eine Reduktion der Serotoninkonzentration zur Folge.

Um Ergebnisverfälschungen entgegenzuwirken, bezogen wir unsere Messungen daher auf die Anzahl von 10^9 Thrombozyten, weshalb aufgrund dieser Relation ein Thrombozytenmangel bei älteren Personen oder Frauen als Ursache für unsere Befunde ausgeschlossen werden kann.

4.4 Andere Einflüsse auf die Induktion Interferon-assoziiierter Depressionen

Für die Entstehung Interferon-induzierter Depressionen werden nicht allein serotonerge Mechanismen verantwortlich gemacht. So gelten neben der Induktion pro-inflammatorischer Zytokine und Hormonveränderungen (Übersichten bei Asnis et de la Garza, 2006 und Wichers et Maes, 2002; Wichers et al., 2006; Bonaccorso et al., 2001; Maes et al., 1993) auch Einflüsse auf den Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)-Stoffwechsel (Wichers et Maes, 2005; Wichers et Maes, 2004; Bonaccorso et al., 2002a) als mögliche Mechanismen (siehe Abbildung 22).

Beispiel für andere diskutierte Mechanismen:

Die Modulation des Tryptophan-Metabolismus und Induktion des KYN-Abbauweges durch die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)

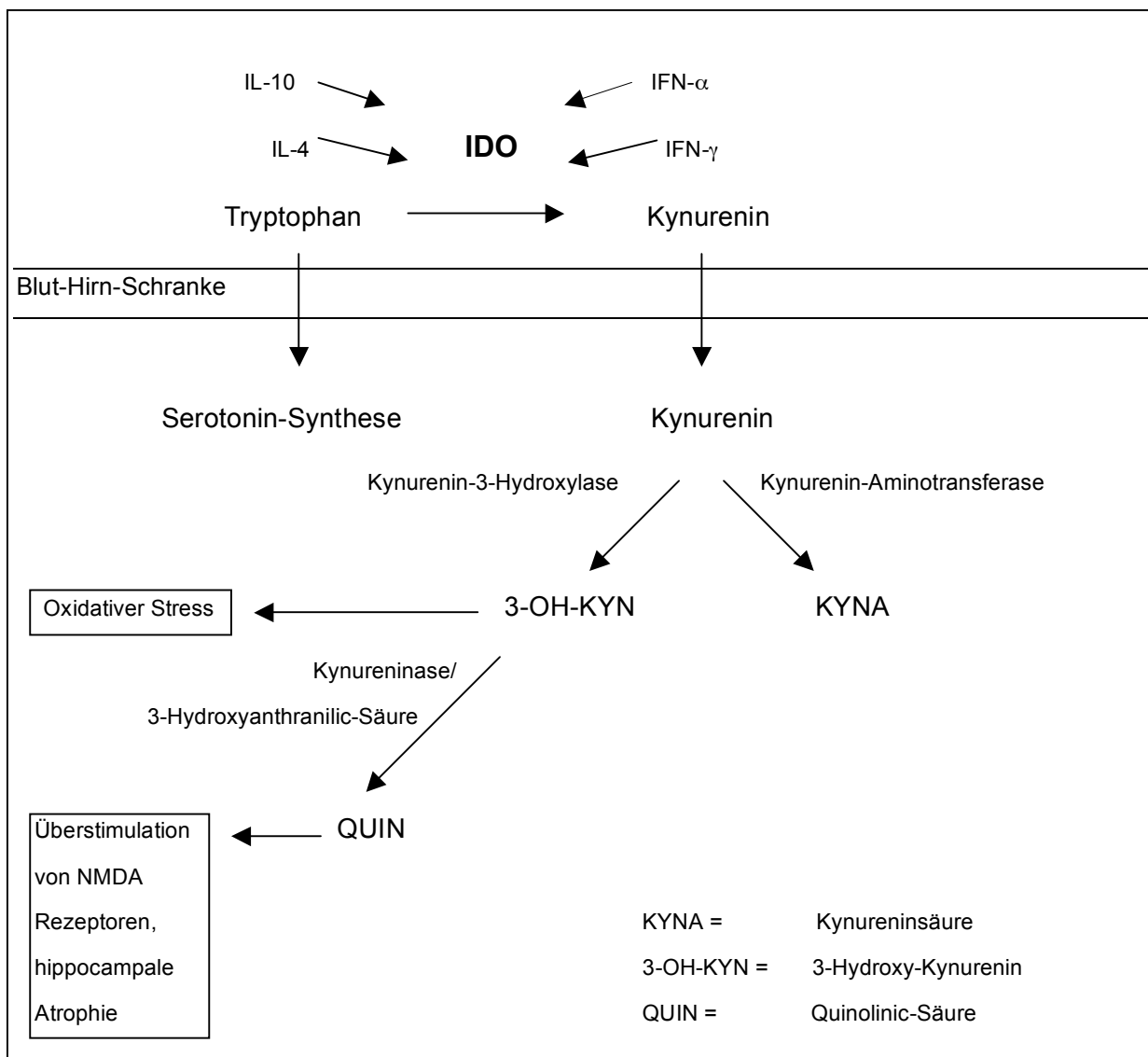


Abbildung 22: IDO, modifiziert nach: Wichers et al. (2004 und 2005)

Des Weiteren sind auch Einflüsse genetischer Prädispositionen, insbesondere Polymorphismen des Serotonin-Transporter-Gens (SLC6A4, 5-HTTLPR) (Wrase et al., 2006; Spitzer, 2003; Lesch et al., 1996) sowie Blut-Hirn-Schrankenveränderungen durch die Induktion von Membranproteinen (sICAM-1) (Asnis et de la Garza, 2006; Schäfer et al., 2004) Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung.

4.5 Serotonerge Parameter und antidepressive Behandlung

Ein weiteres Anliegen dieser Promotionsarbeit war die Untersuchung des Einflusses von Citalopram zu verschiedenen Zeitpunkten auf den Verlauf der serotonergen Parameter unter der Interferon- α -Therapie.

Von unserem Patientenkollektiv entwickelten 38,2% vor oder während der Therapie mit Interferon- α eine klinisch relevante Depression. Diese Prozentzahl liegt innerhalb der Spannweite, die in der genannten aktuellen Literatur beschrieben wird.

Eine Interferon- α -Behandlung beeinflusst, wie oben dargelegt, auf verschiedenen Wegen den Serotoninstoffwechsel. Damit kann sie zu reduzierten Serotoninkonzentrationen in der Synapse führen und auf diese Weise unter Umständen Depressionen hervorrufen. Da eine Interferon-induzierte Depression einen der wichtigsten und häufigsten Gründe für eine Reduzierung der Dosis oder eine Unterbrechung der Interferon-Behandlung darstellt (Fried et al., 2002; Renault et al., 1987), ist es wichtig, depressive Verstimmungen rechtzeitig zu erkennen und bei Bedarf Therapien einzuleiten.

Mehrere Studien haben belegt, dass verschiedene Klassen von Antidepressiva bei Interferon-induzierter Depression verwandt werden können (Raison et al., 2005; Schäfer et al., 2005; Loftis et Hauser, 2004; Schäfer et al., 2003b; Gleason et al., 2002; Capuron et al., 2002). Insbesondere für den SSRI Citalopram konnte gezeigt werden, dass bis zu 100% der Patienten, die während der Interferon- α -Therapie eine Depression entwickelten, erfolgreich behandelt werden und auf diese Weise ihre Therapie abschließen konnten (Kraus et al., 2008; Hauser et al., 2002).

14,6% der Personen der mit chronischer Hepatitis C-Infizierten unserer Studie zeigten bereits vor der Interferon- α -Therapie depressive Symptome und wurden mit Citalopram vorbehandelt. Entsprechend neueren Untersuchungen kann eine Vorbehandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern vor einer Interferon- α -Therapie bei psychisch vulnerablen Patienten eine wirksame Strategie sein, um dem Auftreten oder schwerwiegendem Verlauf einer Interferon-induzierten Depression vorzubeugen. Musselmann et al. (2001) stellten fest, dass durch die antidepressive Vorbehandlung mit Paroxetin eine Induktion von Interferon-induzierten Depressionen verhindert werden kann. In einer Studie von Schäfer et al. (2005) konnte gezeigt werden, dass eine Vorbehandlung mit Citalopram ebenfalls die Entwicklung depressiver Episoden während einer antiviralen Behandlung mit pegyliertem Interferon- α und Ribavirin bei Patienten mit psychiatrischen Risikofakto-

ren signifikant reduzierte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Raison et al.: Die Gabe von Citalopram vor einer Therapie bei Patienten mit vorbestehenden Depressionen resultierte in einer signifikant niedrigeren Inzidenz von Depressionen während der Therapie im Vergleich zu Patienten mit einer ähnlichen Vorgeschichte, aber ohne Vorbehandlung (Raison et al., 2005).

4.5.1 Einfluss von Citalopram auf die Serotoninkonzentration

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, dass die Serotoninkonzentrationen bei allen Subgruppen mit Citalopram-Medikation im Laufe der Therapie abfielen. Bei dem Vergleich der mit Citalopram behandelten Gruppen jeweils mit der Gruppe ohne antidepressive Behandlung bezüglich der Höhe der Serotoninkonzentration stellte sich heraus, dass die Patienten, die weder vor noch während der Interferon-Therapie eine depressive Symptomatik zeigten und daher auch keine antidepressive Therapie benötigten, zu jedem Therapiezeitpunkt deskriptiv höhere Werte der Serotoninkonzentration aufwiesen als alle Patienten, die zu irgendeinem Therapiezeitpunkt antidepressiv behandelt werden mussten. Betrachtete man zudem den Abfall der Serotoninkonzentration zwischen den Gruppen, zeigte sich auch hier deskriptiv eine starke Verringerung der Serotoninkonzentration bereits nach vier Wochen.

Zudem fanden sich Unterschiede je nach Zeitpunkt der antidepressiven Behandlung als möglicher messbarer Effekt der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung durch Citalopram.

Die von uns gemessenen niedrigeren Serotoninspiegel bei depressiven Patienten korrespondieren mit den Ergebnissen anderer Arbeiten. So kamen bereits im Jahr 1988 Coppen und Kollegen zu dem Ergebnis, dass die erniedrigten Serotoninspiegel in den Thrombozyten während einer Depression neuronale Veränderungen widerspiegeln könnten (Coppen et al., 1988). Diese Hypothese wurde durch andere Studien unterstützt, welche niedrigere 5-HT-Konzentrationen bei Patienten mit einer klinisch relevanten Depression im Vergleich zu Kontrollpersonen beschrieben (Rao et al., 1998; Quintana et al., 1997; Mück-Seler et al., 1996; Le Quan-Bui et al., 1984; Takahashi, 1976). Einige Studien zeigten ansteigende Depressions-Werte (gemessen mit Hilfe von HAMD- und MADRS-Skalen zur Einschätzung von Interferon- α -assoziierten Depressionen) und gleichzeitig abfallende Spiegel des Serotoninpräkursors Tryptophan (Wichers et Maes, 2005; Bonaccorso et al., 2002a; Capuron et al., 2002a) im Verlauf einer Interferon- α -Therapie.

Niedrigere Werte der Serotoninkonzentration bereits vor, aber auch während der Interferon- α -Therapie könnten also bedeuten, dass diese Personen eine höhere Vulnerabilität für die Entstehung einer Depression aufweisen als jene mit höheren Serotoninkonzentrationen.

Dagegen konnten andere Untersuchungen (Fajardo et al., 2003; Mann et al., 1992) zum Teil keinen Unterschied im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen feststellen. In der Arbeit von Mann et al. (1992) zeigte sich dennoch in der Patientengruppe ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen thrombozytärem 5-HT-Spiegel und der Schwere der Depression.

4.5.2 Prädiktor für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung: Serotoninkonzentration

Bei unseren Berechnungen zeigte sich, dass ein niedriger thrombozytärer Serotoninspiegel vor und ein starker Abfall während der ersten vier Wochen der antiviralen Behandlung mit pegyliertem Interferon- α einen Risikofaktor für die Entwicklung einer klinisch relevanten depressiven Episode mit der Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung darstellen kann. So lag bei Patienten mit niedrigerem Serotoninspiegel vor der Behandlung das relative Risiko für die Entwicklung einer Depression bei 3,36 und stieg bei niedrig gemessenen Serotoninspiegeln vier Wochen nach Beginn der Behandlung noch an.

Das bedeutet, dass Patienten mit Serotoninspiegeln unter $335 \text{ ng } 5\text{-HT}/10^9 \text{ Thrombozyten}$ vor der Therapie ein über 3-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer Depression während der Therapie aufwiesen als jene mit normalen Serotoninkonzentrationsspiegeln.

Niedrige Serotoninkonzentrationsspiegel nach vier Wochen Interferon- α -Behandlung verwiesen auf ein relatives Risiko von 3,51 für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung nach 12 Wochen Therapie verglichen mit denjenigen Patienten, die zu diesem Zeitpunkt normale Serotoninkonzentrationen hatten.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die thrombozytäre Serotoninkonzentration als möglicher Laborparameter eine Unterscheidung der Patienten mit erhöhtem Risiko für Interferon- α -assoziierte Depressionen von Patienten mit niedrigem Risiko erlauben kann.

Die hohe Spezifität (88,7%) zeigt hingegen auch, dass mit Hilfe der Serotoninspiegel vor der Behandlung besser jene Patienten identifiziert werden können, die keine antidepressive Therapie benötigen. Die Sensitivität zur Identifizierung der Patienten, die möglicherweise antidepressiv behandelt werden müssen, ist niedriger (47,1%), steigt aber in Kombination der Werte von Serotoninkonzentration vor Therapie mit dem Abfall der Serotoninkonzentration nach vier Wochen Behandlung deutlich an (68,2%).

Van Praag et de Haan (1976) stellten fest, dass bei der Mehrheit der Patienten die 5-HT-Störungen noch anhielten, nachdem die Depression klinisch nachgelassen hatte. Dieses Ergebnis bestätigten Flory et al. (1998). Erstgenannte Autoren zeigten auch, dass depressive Patienten mit persistierenden

5-HT-Störungen öfter depressive Perioden aufwiesen als depressive Patienten ohne nachweisbare 5-HT-Dysregulation (van Praag et de Haan, 1976).

Aus diesem Grund sollten auch nach Abschluss einer Therapie in wiederkehrenden Zeitabständen laborchemische Untersuchungen erwogen werden.

4.5.3 Einfluss von Citalopram auf die Serotoninaufnahme- und MAO-B-Aktivität

Obwohl Citalopram die Wiederaufnahme von Serotonin in der Präsynapse hemmt und auf diese Weise dessen Konzentration im synaptischen Spalt erhöht, hatte es in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Serotoninaufnahme-Aktivität: Es gab weder zwischen den Gruppen noch innerhalb der Gruppen signifikante Unterschiede. Auch Neuger und Kollegen, die den Einfluss von Citalopram auf die thrombozytäre Aufnahme-Aktivität bei Patienten mit Panikstörungen untersuchten, kamen zu diesem Ergebnis (Neuger et al., 2000). Da die Serotoninkonzentrationen in der vorliegenden Untersuchung über den gesamten Therapiezeitraum abfielen, was unter anderem auch durch eine erhöhte MAO-B-Aktivität hervorgerufen werden kann und die MAO durch die SSRIs nicht inhibiert wird (Hyttel, 1994; van Harten, 1993), ist es zu erklären, dass die MAO-B-Aktivität bei den Patienten mit antidepressiver Behandlung zunächst hochsignifikant anstieg, um dann – mit leichtem Abfall zwischen 3 und 6 Monaten – auf annähernd gleich hohem Niveau zu bleiben. Die MAO-B-Aktivität leistet also einen wesentlichen Beitrag zur dargestellten Verminderung der Serotoninkonzentration über den gesamten Therapiezeitraum. Auch van Kempen et al. belegten, dass die MAO-B-Aktivitäten von depressiven suizidalen Patienten über den altersentsprechenden Normwerten lagen (van Kempen et al., 1992).

Der hochsignifikante Anstieg der MAO-B-Aktivität vor allem zu Beginn der Behandlung korreliert mit dem starken Abfall der Serotoninkonzentration in den ersten vier Wochen der Behandlung. Da die MAO-B-Aktivität jedoch auch in der Gruppe der Patienten ohne Antidepressiva bis zum dritten Behandlungsmonat anstieg, eignet sich ein gemessener Anstieg als Indikator für eine erforderliche antidepressive Therapie eventuell erst nach diesem Zeitraum.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse erstmals, dass die thrombozytäre Serotoninkonzentration einen nützlichen biologischen Marker für die Abschätzung des individuellen Risikos der Entwicklung einer klinisch relevanten Depression während der antiviralen Behandlung mit Interferon- α darstellen kann. Die Serotoninkonzentration und ihr frühzeitiger Abfall während der Therapie könnte - ähnlich der Viruslast für das Ansprechen auf eine IFN-Therapie - ein wichtiger prognostischer Parameter für die Entwicklung einer Interferon- α -assoziierten Depression sein. Dies würde es ermöglichen, diejenigen Patienten mit hohem Risiko aufgrund niedriger Ausgangs-Serotoninspiegel entweder schon prophylaktisch antidepressiv zu behandeln oder aber so engmaschig zu betreuen, dass ein signifikanter Abfall der Serotoninkonzentration frühzeitig erkannt und entsprechend gehandelt werden kann.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Es wird vermutet, dass die depressogenen Eigenschaften einer Interferon- α -Therapie unter anderem mit Veränderungen im serotonergen System einhergehen (Bonaccorso et al., 2002a; Maes et Meltzer, 1995). Die zugrunde liegenden Wirkmechanismen sind allerdings bisher nur unzureichend geklärt worden. Da es zum jetzigen Zeitpunkt keine Alternativen zur Interferon- α -Therapie bei chronischer Hepatitis C-Infektion gibt und das Problem des Auftretens Interferon-induzierter Depressionen nicht umgangen werden kann, muss es das Ziel sein, diese frühzeitig zu erkennen und effektiv zu behandeln, so dass die (einzig mögliche) Therapie erfolgreich abgeschlossen werden kann.

Ziel dieser prospektiven Studie mit HCV-infizierten Patienten war es daher, die Einflüsse einer Interferon- α -Therapie und chronischen Hepatitis C-Infektion auf den Serotoninstoffwechsel zu charakterisieren. Ein weiteres Anliegen war die Frage nach einer möglichen Prädiktion von serotonergen Parametern für die Erforderlichkeit einer antidepressiven Behandlung während einer Interferon- α -Therapie.

Es konnte gezeigt werden, dass die Hepatitis C-Erkrankung zwar keinen direkten Einfluss auf die Serotoninkonzentration ausübt, aber indirekt durch die Erniedrigung der MAO-B-Aktivität einen langsameren Abbau des Serotonins bewirkt. Dies kann als kompensatorischer Mechanismus für eine längere Verweildauer des Serotonins im synaptischen Spalt gedeutet werden. Konträr dazu konnte belegt werden, dass Frauen höhere MAO-B-Aktivitäten aufweisen, welche mit verursachend für das bekannt höhere weibliche Risiko der Entwicklung einer Depression sein könnten. Darüber hinaus zeigen unsere Ergebnisse, dass ältere Menschen mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion niedrigere Serotoninkonzentrationen als jüngere aufweisen und auf diese Weise schlechteren Ausgangsbedingungen für einen erfolgreichen Therapieverlauf unterliegen.

Bei den Untersuchungen des Einflusses von Interferon- α auf die serotonergen Parameter stellte sich heraus, dass dieses die Serotoninkonzentration erniedrigt und die MAO-B-Aktivität erhöht. Dies kann als eine Ursache für die signifikant höhere Inzidenz von Depressionen bei Patienten unter dieser Therapie interpretiert werden. Die Ergebnisse geben weitere Hinweise für die Annahme, dass die Interferon- α -Therapie durch ihre vielfältigen Wirkungen sowohl direkt auf die Serotoninkonzentration als auch indirekt über den Abbau von Serotonin einen depressionsfördernden Effekt haben kann. Wir konnten auch demonstrieren, dass ältere Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die sich einer Interferon- α -Therapie unterziehen, bedingt durch ihr ohnehin niedrigeres Ausgangs-Serotoninniveau, den steileren Abfall desselben und den signifikant größeren Anstieg der MAO-B-Aktivität während der Therapie, eher dafür prädestiniert sind, Depressionen zu entwickeln als jüngere Patienten. Aufgrund dieser Ergebnisse kann das Alter unter Interferon- α -Therapie als wesentlicher Risikofaktor angesehen werden. In Zukunft wird der Behandlung dieser Patientengruppe noch größere

Bedeutung zukommen, da die Lebenserwartung der Patienten durch verbesserte Therapiemöglichkeiten steigt (Beispiel bei Honda et al., 2007) und deren Zahl im Zuge der zunehmenden Überalterung der Bevölkerung (statistisches Bundesamt, 2008) stetig ansteigen wird.

Der zweite große Komplex dieser Arbeit zeigt erstmals, dass die Serotoninkonzentration als Prädiktor für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung dienen kann. Niedrige thrombozytäre Serotoninspiegel vor und ein starker Abfall während der ersten vier Wochen der antiviralen Behandlung mit pegyliertem Interferon- α stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer klinisch relevanten depressiven Episode dar.

Neben einer ausführlichen Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen einer Interferon- α -Therapie ist eine engmaschige interdisziplinäre (internistische/psychiatrische) Betreuung der Patienten während der Therapie sinnvoll und notwendig. So sollten die internistischen Parameter (wie die thrombozytäre Serotoninkonzentration) in Zusammenhang mit der klinischen Evaluation von Depressionsskalen (Selbstratingskalen wie der Beck's Depression Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale, Spielberger State Trait Anxiety Inventory und Fremdratingskalen wie MADRS, HAMD, Symptom Checklist 90-Revised, Brief Symptom Inventory) betrachtet werden. Eine Einschätzung des neuropsychiatrischen Status vor Therapiebeginn erscheint wichtig, um einen nachfolgenden Vergleich zu ermöglichen und diesen in Relation zu den ermittelten internistischen Daten setzen zu können.

Da Depressionen zu jedem Therapiezeitpunkt auftreten können, muss eine kontinuierliche Betreuung gewährleistet sein. Eine verbesserte Behandlung der Interferon-induzierten Depressionen durch geschulte Psychiater kann zu einer verbesserten Therapieverträglichkeit, einer höheren Haltequote und damit auch insgesamt zu verbesserten Heilungsraten führen (Schäfer et Schwaiger, 2003).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen die starke Beteiligung des serotonergen Systems an der Entwicklung von Depressionen und decken zugrunde liegende Mechanismen auf. Erstmals konnte gezeigt werden, dass der Höhe der thrombozytären Serotoninkonzentration eine prädiktive Wirkung zukommen kann.

Weitere prospektive, randomisierte, kontrollierte und doppel-blinde Studien werden benötigt, um unsere Ergebnisse zu replizieren und bestätigen.

6. Literaturverzeichnis

Aberg-Wistedt A, Hasselmark L, Stain-Malmgren R, Apéria B, Kjellman BF, Mathé AA (1998): Serotonergic 'vulnerability' in affective disorder: a study of the tryptophan depletion test and relationships between peripheral and central serotonin indexes in citalopram-responders. *Acta Psychiatr Scand* 97(5): pp 374-80.

Asberg M, Thoren P, Traskman L, Bertilsson L, Ringberger V (1976): "Serotonin depression"-a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science* 191(4226): pp 478-480.

Asnis GM, de La Garza R (2006): Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol* 40(4): pp 322-335.

Backmund M, Meyer K, von Zielonka M, Eichenlaub D (2001): Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 34(1): pp 188-193.

Bannink M, Kruit WH, van Gool AR, et al. (2005): Platelet MAO activity during treatment with pegylated interferon-alfa in melanoma patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(1): pp 109-114.

Baumgarten HG, Grozdanovic Z (1995): Psychopharmacology of central serotonergic systems. *Pharmacopsychiatry* 28 Suppl 2: pp 73-79.

Beckmann H, Kasper S (1983): Serotonin precursors as antidepressive agents: a review. *Fortschr Neurol Psychiatr* 51(5): pp 176-182.

Bergdahl E, Allard P, Alex L, Lundman B, Gustafson Y (2007): Gender differences in depression among the very old. *Int Psychogeriatr* 19(6): pp 1-16.

Blay SL, Andreoli SB, Fillenbaum GG, Gastal FL (2007): Depression morbidity in later life: prevalence and correlates in a developing country. *Am J Geriatr Psychiatry* 15(9): pp 790-799.

Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, et al. (2001): Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 105(1-2): pp 45-55.

Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M (2002): Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 72(3): pp 237-241.

Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, et al. (2002a): Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 22(1): pp 86-90.

Booij L, van der Does AJ, Riedel WJ (2003): Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review. *Mol Psychiatry* 8(12): pp 951-973.

Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ (2002): Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun* 16(5): pp 575-580.

Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M, Dantzer R (2002): Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 7(5): pp 468-473.

Coppen AJ, Doogan DP (1988): Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. *J Clin Psychiatry* 49 Suppl 1: pp 4-11.

Curzon G (1979): Relationships between plasma, CSF and brain tryptophan. *J Neural Transm Suppl* 15: pp 81-92.

Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR (1990): Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 47(5): pp 411-418.

Delgado PL, Price LH, Miller HL, et al. (1991): Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* 27(3): pp 321-330.

Delgado PL, Price LH, Miller HL, et al. (1994): Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 51(11): pp 865-874.

Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al. (1999): Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry* 46(2): pp 212-220.

D'haenen H (2001): Imaging the serotonergic system in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 Suppl 2: pp 76-80.

Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML (2003): A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 44(2): pp 104-112.

DSM IV: Diagnostic and statistical manual of mental Disorders – DSM IV-TR: APA – American Psychiatric Association, Washington DC, 2000; dt. Version: Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I (2003): Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen, Hogrefe Verlag, Göttingen: pp 1-1001.

Fajardo O, Galeno J, Urbina M, Carreira I, Lima L (2003): Serotonin, serotonin 5-HT_{1A} receptors and dopamine in blood peripheral lymphocytes of major depression patients. *Int Immunopharmacol* 3(9): pp 1345-1352.

Fleig WE, Krummenerl P, Leßke J (2004): Criteria for the definition of acute and chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 42(8): pp 707-713.

Flory JD, Mann JJ, Manuck SB, Muldoon MF (1998): Recovery from MA for depression is not associated with normalization of serotonergic function. *Biol Psychiatry* 43(5): pp 320-326.

Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. (1996): Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 379(6567): pp 733-736.

Franke L, Schewe HJ, Müller B, et al. (2000): Serotonergic platelet variables in unmedicated patients suffering from major depression and healthy subjects – relationship between 5HT content and 5HT uptake. *Life Sci* 67(3): pp 301-315.

Franke L (2003): Thrombozytäre 5HT-Konzentration und 5HT-Aufnahmeaktivität bei mono-und bipolaren Depressionen – geschlechtsspezifische Unterschiede und Suizidalität. Aus: *Neurobiologie suizidalen Verhaltens*, S. Roderer Verlag Regensburg: Suizidologie Band 11: pp 85-105.

Franke L, Schewe H-J, Uebelhack R, Müller-Oerlinghausen B (2003a): High platelet-serotonin uptake activity is associated with a rapid response in depressed patients treated with amitriptyline. *Neurosci Lett* 345(2): pp 105-108.

Franke L, Schewe H-J, Uebelhack R, Berghöfer A, Müller-Oerlinghausen B (2003b): Platelet 5-HT uptake and gastrointestinal symptoms in patients suffering from major depression. *Life Sci* 74(4): pp 521-531.

Frazer A, Hensler JG (1994): Serotonin. In *Basic Neurochemistry: molecular, cellular and medical Aspects*, 5th Ed., edited by Siegel GJ et al. Published by Raven Press, Ltd., New York: pp 283-308.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. (2002): Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347(13): pp 975-982.

Fried MW (2002): Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 36(5 Suppl 1): pp 237-244.

Garde K (2007): Depression - gender differences. *Ugeskr Laeger* 169(25): pp 2422-2425.

Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, Philipsen MA (2002): An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry* 63(3): pp 194-198.

Gleason OC, Yates WR, Philipsen MA, Isbell MD, Pollock BG (2004): Plasma levels of citalopram in depressed patients with hepatitis C. *Psychosomatics* 45(1): pp 29-33.

Gleiter H, Volz H-P, Möller H-J (1999): Serotonin-Wiederaufnahmehemmer – Pharmakologie und therapeutischer Einsatz –. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: pp 1-160.

Green AR (2006): Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol* 147 Suppl 1: pp S145-152.

Häussinger D, Niederau C (2001): Hepatitis C. Ex Libris Roche, Band 8.

Halbreich U, Rojansky N, Zander KJ, Barkai A (1990): Influence of age, sex and diurnal variability on imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of normal subjects. *Acta Psychiatr Scand* 81(1): pp 73-77.

Hall LM, Anderson GM, Cohen DJ (1995): Acute and chronic effects of fluoxetine and haloperidol on mouse brain serotonin and norepinephrine turnover. *Life Sci* 57(8): pp 791-801.

Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. (2002): A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 7(9): pp 942-947.

Heninger GR, Delgado PL, Charney DS (1996): The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 29(1): pp 2-11.

Honda T, Katano Y, Urano F, et al. (2007): Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged ≥ 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 22(7): pp 989-995.

Hoofnagle JH (1997): Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 26(3) Suppl 1: pp 15-20.

Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M (2003): Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry* 25(1): pp 34-38.

Hornung J-P (2003): The human raphe nuclei and the serotonergic system. *J Chem Neuroanat* 26(4): pp 331-343.

Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. (1994): International Union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 46(2): pp 157-203.

Hoyer D, Hannon JP, Martin GR (2002): Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 71(4): pp 533-554.

Hrdina PD ed. (1994): Platelet serotonergic markers in psychiatric disorders: Use, abuse and limitations. *J Psychiatr Neurosci* 19(2): pp 87-90.

Hüppe D, Zehnter E, Mauss S (2008): Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany – an analysis of 10.326 patients in hepatitis centres and outpatient units. *Z Gastroenterol* 46(1): pp 34-44.

Huether G, Rüter E (1999): *Das serotonerge System*. Unimed Bremen, Science pp: 1-112.

Hyttel J (1994): Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol* 9 Suppl 1: pp 19-26.

Iga D, Tomimatsu M, Endo H, Ohkawa S, Yamada O (2005): Improvement of thrombocytopenia with disappearance of HCV RNA in patients treated by interferon-alpha therapy: possible etiology of HCV-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 75(5): pp 417-423.

Jacobs BL, Wilkinson LO, Fornal CA (1990): The role of brain serotonin. A neurophysiologic perspective. *Neuropsychopharmacology* 3(5-6): pp 473-479.

Jacobs BL, Azmitia EC (1992): Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72(1): pp 165-229.

Jans LA, Riedel WJ, Markus CR, Blokland A (2007): Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 12(6): pp 522-543.

Jorm AF (1987): Sex and age differences in depression: a quantitative synthesis of published research. *Aust N Z J Psychiatry* 21(1): pp 46-53.

Kamata M, Higuchi H, Yoshimoto M, et al. (2000): Effect of single intracerebroventricular injection of alpha-interferon on monoamine concentration in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 10(2): pp 129-132.

Kelly MM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL (2007): Sex differences in the use of coping strategies: Predictors of anxiety and depressive symptoms. *Depress Anxiety* 0: pp 1-8.

Kraus MR, Schaefer A, Al-Taie O, Scheurlen M (2005): Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *J Viral Hepat* 12(1): pp 96-100.

Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, Scheurlen M (2008): Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 57(4): pp 531-536.

Kremer HP, Goekoop JG, van Kempen GM (1990): Clinical use of the determination of serotonin in whole blood. *J Clin Psychopharmacol* 10(2): pp 83-87.

Le Quan-Bui KH, Plaisant O, Leboyer M, et al. (1984): Reduced platelet serotonin in depression. *Psychiatry Res* 13(2): pp 129-139.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. (1996): Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274(5292): pp 1527-1531.

Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P (1993): Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 60(6): pp 2319-2322.

Loftis JM, Hauser P (2004): Review: The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord* 82(2): pp 175-190.

Maes M, Meltzer HY, Scharpe S, et al. (1993): Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression. *Psychiatry Res* 49(2): pp 151-165.

Maes M, Meltzer HY (1995): The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York, Raven Press: pp 933-944.

Mann JJ, McBride PA, Anderson GM, Mieczkowski TA (1992): Platelet and whole blood serotonin content in depressed inpatients: correlations with acute and life-time psychopathology. *Biol Psychiatry* 32(3): pp 243-257.

Mann JJ (1999): Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 21(2 Suppl): pp 99S-105S.

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. (2001): Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358(9286): pp 958-965.

McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. (1998): Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339(21): pp 1485-1492.

Meltzer HY, Arora RC, Tricou BJ, Fang VS (1983): Serotonin uptake in blood platelets and the dexamethasone suppression test in depressed patients. *Psychiatry Res* 8(1): pp 41-47.

Memon MI, Memon MA (2002): Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 9(2): pp 84-100.

Menkes DB, MacDonald JA (2000): Interferons, serotonin and neurotoxicity. *Psychol Med* 30(2): pp 259-268.

Moreno FA, Gelenberg AJ, Heninger GR, Potter RL, McKnight KM, Allen J (1999): Tryptophan depletion and depressive vulnerability. *Biol Psychiatry* 46(4): pp 498-505.

Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N (1998): Effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol* 349(2-3): pp 317-324.

Mück-Seler D, Jakovljevic M, Pivac N (1996): Platelet 5HT concentrations and suicidal behavior in recurrent major depression. *J Affect Disord* 39(1): pp 73-80.

Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. (2001): Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 344(13): pp 961-966.

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001): *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart: pp 390-392.

Naughton M, Mulrooney JB, Leonard BE (2000): A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol* 15(6): pp 397-415.

Neuger J, El Khoury A, Kjellman BF, Wahlund B, Aberg-Wistedt A, Stain-Malgren R (1999): Platelet serotonin functions in untreated major depression. *Psychiatry Res* 85(2): pp 189-198.

Neuger J, Wistedt B, Sinner B, Aberg-Wistedt A, Stain-Malmgren R (2000): The effect of citalopram treatment on platelet serotonin function in panic disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 15(2): pp 83-91.

NIH (1997): Management of Hepatitis C: NIH Consensus Statement. *Hepatology* 15(3): pp 1-41.

NIH (2002): National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 36(5 Suppl 1): pp S3-20.

Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N, Deschênes M (2006): Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 20(9): pp 589-592.

Ortiz J, Artigas F, Gelpi E (1988): Serotonergic status in human blood. *Life Sci* 43(12): pp 983-990.

Owens MJ, Nemeroff CB (1994): Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 40(2): pp 288-295.

Pfeffer CR, McBride PA, Anderson GM, Kakuma T, Fensterheim L, Khait V (1998): Peripheral serotonin measures in prepubertal psychiatric patients and normal children: associations with suicidal behavior and its risk factors. *Biol Psychiatry* 44(7): pp 568-577.

Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. (1998): Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 352(9138): pp 1426-1432.

Quintana J (1992): Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression. Clinical, therapeutic, and biological correlations. *J Affect Disord* 24(2): pp 55-62.

Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH (2003): Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α : Recognition and management. *CNS Drugs* 19(2): pp 105-123.

Raison CL, Woolwine BJ, Demetrashvili MF, et al. (2007): Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 25(10): pp 1163-1174.

Rao ML, Hawellek B, Papassotiropoulos A, Deister A, Frahnert C (1998): Upregulation of the platelet serotonin 2A receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients. *Neuropsychobiology* 38(2): pp 84-89.

Reiser M, Haverkamp A, Dintsios M (2007): Quality of care and health economics in occupationally acquired hepatitis C in German health care workers between 1993 and 2004. *Dtsch Med Wochenschr* 132(34-35): pp 1743-1747.

Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, et al. (1987): Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med* 147(9): pp 1577-1580.

Riemann D, Vorderholzer U (1998): Treatment of depression and sleep disorders. Significance of serotonin and L-tryptophan in pathophysiology and therapy. *Fortschr Med* 116(32): pp 40-42.

Risch SC, Nemeroff CB (1992): Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *J Clin Psychiatry* 53 Suppl: pp 3-7.

Rotman A (1982): Blood platelets in psychopharmacological research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 7(2-3): pp 135-151.

Russo S, Kema IP, Fokkema MR, et al. (2003): Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. *Psychosom Med* 65(4): pp 665-671.

Russo S, Kema IP, Haagsma EB, et al. (2005): Irritability rather than depression during interferon treatment is linked to increased tryptophan catabolism. *Psychosom Med* 67(5): pp 773-777.

Sarrias MJ, Cabre P, Martinez E, Artigas F (1990): Relationship between serotonergic measures in blood and cerebrospinal fluid simultaneously obtained in humans. *J Neurochem* 54(3): pp 783-786.

Schäfer A, Scheurlen M, Weissbrich B, Schöttker K, Kraus MR (2007): Sustained virological response in the antiviral therapy of chronic hepatitis C: is there a predictive value of interferon-induced depression? *Chemotherapy* 53(4): pp 292-299.

Schäfer M, Engelbrecht MA, Gut O, et al. (2002): Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26(4): pp 731-746.

Schäfer M, Schindlbeck N, Kloth A, Wegner U, Soyka M (2000): Treatment of chronic hepatitis C in former iv. drug addicts and patients in methadone maintenance programs. *Suchtmed* 1: pp 13-23.

Schäfer M, Schwaiger M (2003): Incidence, pathoetiology and treatment of interferon-alpha induced neuro-psychiatric side effects. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71(9): pp 469-476.

Schäfer M, Schwaiger M, Pich M, Lieb K, Heinz A (2003b): Neurotransmitter changes by interferon-alpha and therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3: pp S203-S206.

Schäfer M, Horn M, Schmidt F, et al. (2004): Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon-alpha. *Brain Behav Immun* 18(6): pp 555-562.

Schäfer M, Schwaiger M, Garkisch AS, et al. (2005): Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 42(6): pp 793-798.

Schmidt LG, Dufeu P, Heinz A, Kuhn S, Rommelspacher H (1997): Serotonergic dysfunction in addiction: effects of alcohol, smoking and heroin on platelet 5-HT content. *Psychiatry Res* 72(3): pp 177-185.

Semba J (2000): Clinical significance of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) in the treatment of depression. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 116(2): pp 79-84.

Shaw K, Turner J, Del Mar C (2002): Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD003198.

Shiah IS, Ko HC, Lee JF, Lu RB (1999): Platelet 5-HT and plasma MHPG levels in patients with bipolar I and bipolar II depressions and normal controls. *J Affect Disord* 52(1-3): pp 101-110.

Sneddon JM (1973): Blood platelets as a model for monoamine containing neurons. *Prog Neurobiol* 1(2): pp 151-198.

Sonnenberg CM, Beekman ATF, Deeg DJH, van Tilburg W (2000): Sex differences in late-life depression. *Acta Psychiatr Scand* 101(4): pp 286-292.

Spitzer M (2003): Wechselwirkungen: Stress mit Serotonin. *Nervenheilkunde* 22: pp 482-485.

Stahl SM, Meltzer HY (1978): A kinetic and pharmacologic analysis of 5-hydroxytryptamine transport by human platelets and platelet storage granules: comparison with central serotonergic neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 205(1): pp 118-132.

Stahl SM (1977): The human platelet. A diagnostic and research tool for the study of biogenic amines in psychiatric and neurologic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 34(5): pp 509-516.

Staley JK, Malison RT, Innis RB (1998): Imaging of the serotonergic system: Interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depression. *Biol Psychiatry* 44(7): pp 534-549.

Staley JK, Sanacora G, Tamagnan G, et al. (2006): Sex differences in diencephalon serotonin transporter availability in major depression. *Biol Psychiatry* 59(1): pp 40-47.

Statistisches Bundesamt, Bevölkerungsentwicklungs-Dateien 2008, www.bmi.bund.de

Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB (2004): Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39(4): pp 1147-1171.

Szabo E, Lotz G, Paska C, Kiss A, Schaff Z (2003): Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection. *Pathol Oncol Res* 9(4): pp 215-221.

Takahashi S (1976): Reduction of blood platelet serotonin levels in manic and depressed patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 30(4): pp 475-486.

Takahashi S (1977): Monoamine oxidase activity in blood platelets from manic and depressed patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1(1): pp 37-48.

Tebbe JJ, Arnold R (2004): Serotonin und Serotoninrezeptoren. Dt. Ärzteblatt 101(14): pp 778-784.

Touzet S, Kraemer L, Colin C, et al. (2000): Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven european union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. (Hepatitis C European Network for Co-Operative Research). Eur J Gastroenterol Hepatol 12(6): pp 667-678.

Tuomisto J, Tukiainen E, Ahlfors UG (1979): Decreased uptake of 5-hydroxytryptamine in blood platelets from patients with endogenous depression. Psychopharmacol (Berl) 65(2): pp 141-147.

Turner EH, Blackwell AD (2005): 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for interferon-induced depression: Synergistic mechanisms for normalizing synaptic serotonin. Medical Hypotheses 65(1): pp 138-144.

Uebelhack R, Franke L, Schewe H-J (1998): Inhibition of platelet MAO-B by Kava Pyrone enriched extract from piper methysticum Forster (Kava-Kava). Pharmacopsychiatr 31(5): pp 187-192.

van Harten J (1993): Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharmacokinet 24(3): pp 203-220.

van Kempen GMJ, van Brussel JL, Pennings EJM (1985): Assay of platelet monoamine oxidase in whole blood. Clin Chim Acta 153: pp 197-202.

van Kempen GMJ, Notten P, Hengeveld MW (1992): Repeated measures of platelet MAO activity and 5HT in a group of suicidal women. Biol Psychiatry 31(5): pp 529-530.

van Praag HM, de Haan S (1979): Central serotonin metabolism and frequency of depression. Psychiatry Res 1(3): pp 219-224.

van't Veer-Tazelaar PJ, van Marwijk HW, Jansen AP, et al. (2007): Depression in old age (75+), the PIKO study. J Affect Disord 106(3): pp 1-5.

Vignau J, Karila L, Costisella O, Canva V (2005): Hepatitis C, interferon-alpha and depression: main physiopathologic hypothesis. Encephale 31(3): pp 349-357.

Ward RP, Kugelmas M (2005): Using pegylated interferon and ribavirin to treat patients with chronic hepatitis C. *Am Fam Physician* 72(4): pp 655-662.

Weksler BB (2007): Review article: The pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 26(1): pp 13-19.

WHO Consultation (1999): Global surveillance and control of hepatitis C: Report of a WHO consultation organized in collaboration with the viral hepatitis prevention board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 6(1): pp 35-47.

Wichers M, Maes M (2002): The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 5(4): pp 375-388.

Wichers M, Maes M (2004): The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 29(1): pp 11-17.

Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M (2005): IDO and interferon- α -induced depressive symptoms: A shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 10: pp 538-544.

Wichers MC, Kenis G, Leue C, Koek G, Robaey G, Maes M (2006): Baseline immune activation as a risk factor for the onset of depression during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry* 60(1): pp 77-79.

Wiegand J, Kaiser T, Lobstein S, et al. (2006): Low prevalence of chronic hepatitis C, but high prevalence of elevated aminotransferases in a cohort of 2026 patients referred for orthopaedic surgery in the eastern part of Germany. *Z Gastroenterol* 44(1): pp 11-14.

Wrase J, Reimold M, Puls I, Kienast T, Heinz A (2006): Serotonergic dysfunction: brain imaging and behavioral correlates. *Cogn Affect Behav Neurosci* 6(1): pp 53-61.

Young SN, Leyton M (2002): The role of serotonin in human mood and social interaction: Insight from altered tryptophan levels. *Pharmacol Biochem Behav* 71(4): pp 857-865.

7. Veröffentlichungen

Teile der Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit waren Bestandteil der folgenden Beiträge:

Schwaiger M, Schlegel H, Pich M, Schäfer M, et al. (2003): Haltequote und psychiatrische Nebenwirkungen während einer Kombinationstherapie mit pegyliertem IFN-alpha-2b und Ribavirin bei substituierten Patienten. Suchtmed 2(5): pp 101-102.

Pich M, Schwaiger M, Mohmand A, Schlegel H, Schäfer M, et al. (2003): Einflüsse von Methadonsubstitution und HCV-Infektion auf den Serotoninstoffwechsel in Thrombozyten. Suchtmed 2(5): p 103.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen danken, die meine Arbeit unterstützt und möglich gemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater PD Dr. med. Martin Schäfer, der meine wissenschaftliche Arbeit förderte und diese mit hohem Aufwand stets engagiert betreute.

Weiterhin danke ich Frau Gesa Janssen, die durch ihre Unterstützung wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen hat. Danken möchte ich darüber hinaus Frau Dr. rer. nat. L. Franke der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, auf die ich als kompetente Ansprechpartnerin für alle laborchemischen Fragen jederzeit zählen konnte.

Zu Dank bin ich auch meinen Betreuern Herrn Dr. M. Schwaiger und Herrn M. Pich verpflichtet, die mir bei Planung und Umsetzung dieser Arbeit beratend zur Seite standen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich während meines Studiums und der Durchführung meiner Promotion unterstützten.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Henriette Schlegel, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Titel: „Einfluss von chronischer Hepatitis C-Infektion und Interferon- α -Therapie auf den Serotoninstoffwechsel und Wertigkeit serotonerger Parameter als Prädiktoren für die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung“ selbst und ohne (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst habe. Sie stellt – auch in Teilen – keine Kopie anderer Arbeiten dar und es wurden keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwandt.

Berlin, den 4. Juni 2008

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.