

Aus der  
Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Psychosomatik  
der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Untersuchung der thrombozytären Serotoninkonzentration und -aufnahme  
unter der Therapie mit Interferon-alpha bei Hepatitis C im Vergleich zu  
gesunden Probanden und unbehandelten depressiven Patienten**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Eric Therstappen  
aus Krefeld

Gutachter/in:    1. .Prof. Dr. med. P.Arck  
                          2. .Prof. Dr. med. R.Uebelhack  
                          3. .Prof. Dr. med. D.Naber

Datum der Promotion: 3.9.2010

# **Inhaltsverzeichnis**

## **1. Einleitung**

<b>1.1 Problemstellung</b>	8
<b>1.2 Grundlagen</b>	9
<b>1.2.1 Hepatitis C</b>	9
<b>1.2.2 Therapie der Hepatitis C mit Interferon-<math>\alpha</math></b>	10
<b>1.2.3 IFN-<math>\alpha</math>, Wirkweise und therapeutische Anwendung</b>	11
<b>1.2.4 Allgemeine Nebenwirkungen einer IFN-<math>\alpha</math>-Therapie</b>	12
<b>1.2.5 Psychiatrische Nebenwirkungen einer IFN-<math>\alpha</math>-Therapie</b>	13
<b>1.2.6 IFN-<math>\alpha</math> und seine Effekte im ZNS</b>	16
<b>1.3 5-HT und Depression</b>	18
<b>1.4 Das 5-HT-System</b>	19
<b>1.4.1 Aufbau und Funktion des zentralen 5-HT-Systems</b>	19
<b>1.4.2 5-HT-Synthese und -abbau</b>	20
<b>1.4.3 Synaptische Übertragung und 5-HT-Rezeptortypen</b>	23
<b>1.4.4 Die Funktion des 5-HT-Transporters</b>	24

<b>1.4.5 Thrombozyten als peripheres Modell des 5-HT-Systems</b>	25
<b>1.5 Zytokine und Depression</b>	26
<b>1.6 Tryptophanstoffwechsel und Zytokine</b>	27
<b>1.7 5-HT-Transporter und Zytokine</b>	28
<b>1.8 5-HT-Transmission bei Depressionen und Geschlechteraspekte</b>	28
<b>1.9 Fragestellung</b>	30
<b>2. Methoden</b>	
<b>2.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien</b>	32
<b>2.2 Vergleichsgruppen, Ein- und Ausschlusskriterien</b>	33
<b>2.3 Psychiatrische Untersuchungsinstrumente</b>	34
<b>2.3.1 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)</b>	34
<b>2.3.2 Brief Symptom Inventory (BSI)</b>	34
<b>2.4 Blutprobengewinnung und Serotoninbestimmung</b>	35
<b>2.5 Statistische Methoden</b>	36

### **3. Ergebnisse**

<b>3.1 Studienpopulation zu Beginn der Rekrutierung und im Verlauf</b>	<b>37</b>
<b>3.1.1 Demografische Angaben der verschiedenen Studienpopulationen</b>	<b>39</b>
<b>3.1.2 Allgemeine Laborparameter der Patientenstichprobe</b>	<b>40</b>
<b>3.2 Periphere serotonerge Parameter</b>	<b>43</b>
<b>3.2.1 Vergleich zwischen gesunder Kontrollgruppe und HCV-Patienten</b>	<b>43</b>
<b>3.2.2 Beitrag des Geschlechts und Alters zur Variabilität der Werte</b>	<b>44</b>
<b>3.2.3 Einfluss der Thrombozytenzahl im Blut auf serotonerge Parameter</b>	<b>47</b>
<b>3.2.4 Beziehung zwischen 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahmeaktivität in Thrombozyten</b>	<b>49</b>
<b>3.2.5 Beziehung zwischen serotonergen Parametern und der Depressivität vor der IFN-<math>\alpha</math>-Behandlung</b>	<b>50</b>
<b>3.2.6 Serotonerge Parameter im Verlauf der IFN-<math>\alpha</math>-Therapie</b>	<b>52</b>
<b>3.2.6.1 Thrombozytäre 5-HT-Aufnahme</b>	<b>52</b>
<b>3.2.6.2 Thrombozytäre 5-HT-Konzentration</b>	<b>54</b>

<b>3.3 Vergleich von Patienten mit und ohne IFN-<math>\alpha</math>-induzierter Depression</b>	55
<b>3.3.1 Serotonerge Parameter im Baseline</b>	55
<b>3.3.2 Serotonerge Parameter im Behandlungsverlauf</b>	56
<b>3.3.3 Beziehung zwischen Depressivität und 5-HT-Konzentration in Thrombozyten</b>	58
<b>3.3.4 Einfluss der Viruslast auf die Entwicklung einer IFN-<math>\alpha</math>-induzierten Depression</b>	59
<b>3.3.5 Selbstbewertungsskala BSI</b>	60
<b>4. Diskussion</b>	
<b>4.1 Thrombozyten-bezogene Faktoren, die eine Bewertung peripherer serotonerger Parameter bei HCV-Patienten beeinflussen</b>	62
<b>4.1.1 Baseline- und Verlaufs-Thrombozytenzahlen im Blut</b>	62
<b>4.1.2 Einfluss der Thrombozytenzahl auf periphere serotonerge Parameter</b>	63
<b>4.2 Serotonerge Parameter vor der IFN-<math>\alpha</math>-Therapie</b>	65
<b>4.2.1 Vergleich mit gesunder Kontrollgruppe</b>	65
<b>4.2.2 Einfluss von Alter und Geschlecht</b>	66

<b>4.2.3 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne IFN-<math>\alpha</math>-induzierter Depression</b>	68
<b>4.3 Serotonerge Parameter im Verlauf der IFN-<math>\alpha</math>-Therapie</b>	70
<b>4.3.1 Gesamtgruppe der HCV-Patienten</b>	70
<b>4.3.2 Verlaufsunterschiede zwischen IFN-depressiven und nichtdepressiven HCV-Patienten</b>	73
<b>4.4 Psychometrie mit Hilfe des BSI-Fragebogens</b>	76
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick</b>	79
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	82
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b>	100
<b>8. Anhang</b>	103

# 1. Einleitung

## 1.1 Problemstellung

In Deutschland sind ca. 500 000 Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Als Folge der Infektion treten relativ häufig depressive Syndrome, Angststörungen, sowie leichte Defizite der Konzentration und Merkfähigkeit auf (Dieperink *et al.*, 2000). Bei der chronischen HCV-Erkrankung gilt derzeit die Behandlung mit pegyliertem Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) in Kombination mit Ribavirin über mehrere Monate als Standardtherapie. Nebenwirkungen in den ersten 3 Monaten der Behandlung sind leichte bis mittelgradige depressive Syndrome bei 30-60% der Betroffenen, während schwere Depressionen bei etwa 20-30% der Patienten auftreten können (Raison *et al.*, 2005). Als Risikofaktoren für diese IFN- $\alpha$ -induzierte Nebenwirkung gelten u.a. höheres Alter, HIV-Koinfektion, Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit und vorbestehende psychiatrische Erkrankungen. Verschiedene Mechanismen für die psychiatrischen Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$  werden diskutiert. Einen besonderen Stellenwert hat hierbei das serotonerge System im Zentralen Nervensystem (ZNS). Allgemein wird davon ausgegangen, dass Depressionen eng mit Veränderungen des zentralen serotonergen Systems (5-HT) verknüpft sind.

In neueren Untersuchungen verdichteten sich die Hinweise auf ein Zytokin vermitteltes Ungleichgewicht. Einen depressions-auslösenden Effekt von IFN- $\alpha$  im Sinne eines gestörten ‚brain-body-crosstalk‘ wird angenommen. Ein wesentlicher Aspekt immunmodulatorisch induzierter depressiver Syndrome ist ein veränderter Tryptophanstoffwechsel. Die dabei zugrunde liegenden Pathomechanismen sind trotz vielfacher Untersuchungen noch nicht hinreichend geklärt. Es werden jedoch verschiedene Erklärungsmodelle diskutiert; Zytokin-vermittelte Neurotransmitter-Veränderungen, Modulation der Indoleamin-Dioxygenase (IDO), Veränderungen im Tryptophankatabolismus, Alterationen des 5-HT-Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), Aktivierung der HPA-Achse (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal), Modifikation der zentralen 5-HT-Rezeptor-Expression und Vulnerabilität bei 5-HT-Transporter-Gen-Polymorphismen.

Das primäre Ziel der hier vorgelegten Arbeit ist es, zu prüfen, ob sich periphere serotonerge Parameter (thrombozytäre 5-HT-Aufnahmeaktivität und 5-HT-Konzentration) in einer charakteristischen Weise unter der Therapie mit IFN- $\alpha$  verändern, und ob es diesbezüglich Unterschiede gibt zwischen HCV-Infizierten, die im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie eine depressive Symptomatik entwickeln, oder nicht. Ferner sollen diese Daten mit den Daten unbehandelter Patienten mit der Diagnose einer Major Depression und gesunder Probanden verglichen werden. Zusätzlich soll die subjektive Belastung, insbesondere die Depressionsneigung, mit einem Selbstbewertungsfragebogen ermittelt, und ein möglicher Zusammenhang zwischen peripheren serotonergen Parametern und der Schwere depressiver Syndrome analysiert werden.

## **1.2 Grundlagen**

### **1.2.1 Hepatitis C**

Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus sind sehr verbreitet. Weltweit sind etwa 170 Millionen, in Europa etwa 3-5 Millionen Menschen Virusträger (WHO-Consultation, 1999). In Deutschland wird die HCV-Virusträgerrate auf 0,5-1 Millionen, die HCV-Antikörper-Prävalenz auf 0,2-0,4% beziffert (Touzet *et al.*, 2000; Wiegand *et al.*, 2006). Etwa 60 und 80% der Infektionen verlaufen chronisch (Monto *et Wright*, 2001). Die jährliche Neuinfektionsrate wird auf ca. 5000 geschätzt (Robert Koch-Institut, 2002). Unbehandelt kann sich nach etwa 2-3 Jahrzehnten bei etwa einem Drittel der Fälle eine Leberzirrhose, die eine Präkanzerose für das primäre Leberzellkarzinom darstellt, entwickeln. Die Hauptübertragungswege sind neben intravenösem Drogenkonsum (Abraham *et al.*, 1999), Blut-Transfusionen (Armstrong *et al.*, 2000), operative Eingriffe, Tätowierungen und Injektionen. Die Übertragung auf sexuellem Wege ist von untergeordneter Rolle und wird bei monogamen Beziehungen auf bis zu 6% beziffert (Leitfeld *et al.*, 2000). Neuinfektionen verlaufen meist (ca. 75%) asymptomatisch. In den meisten Fällen tritt eine eher unspezifische Symptomatik, die intermittierend und mild verlaufen kann, auf. Neben einer allgemeinen Abgeschlagenheit, einer schnellen Ermüdung, Erschöpfbarkeit und Leistungsminderung, können Oberbauchbeschwerden, Übelkeit und Juckreiz auftreten und auf eine bestehende, bereits chronifizierte HCV-Infektion hinweisen.

Die Verdachtsdiagnose der chronischen Hepatitis C kann auf Grund der Anamnese, des Beschwerdebildes und einer Erhöhung der Transaminasen (GPT/GGT) gestellt werden. Zur Sicherung der Diagnose muss der Nachweis spezifischer Antikörper (Anti-HCV-AK) gegen Struktur- und Nichtstrukturproteine, mittels Enzymimmunoassay und Immunoblot, sowie von Teilen der Virus-DNA, mittels qualitativer PCR (Polymerase Chain Reaction) erbracht werden. Erst bei einem wiederholten Nachweis über einen Zeitraum von sechs Monaten ist die Diagnose der chronischen Hepatitis C gesichert. Vor Beginn einer Therapie erfolgt die quantitative Bestimmung der Viren im Blut (Virämie). Eine fakultative Leberbiopsie gibt Auskunft über den Grad der Entzündung und dem Fibrosestadium. Bei etwa der Hälfte der Patienten findet sich eine nur geringgradige histologische Veränderung. Etwa ein Viertel weist eine hohe entzündliche Aktivität, ein Viertel hingegen keine oder eine milde Aktivität auf (Alberti *et al.*, 1999).

Als wichtige Langzeitkomplikationen können Ösophagusvarizenblutung, Aszitesbildung, hepatische Enzephalopathie, Leberzirrhose und (akutes) Leberversagen auftreten (Häussinger und Niederau, 2001). Prognostisch ungünstige Faktoren für den Verlauf einer chronischen HCV-Infektion sind eine hohe Viruslast, Genotyp, hohes Alter zum Zeitpunkt der Infektion, männliches Geschlecht, Alkohol- und Nikotiabusus (Poynard *et al.*, 1997). Das hepatozelluläre Karzinom kann sich in Folge einer Leberzirrhose entwickeln. Es werden mittlerweile sechs Hauptgenotypen und über 30 Subtypen des Hepatitis-C-Virus unterschieden. Der Genotyp 1 ist mit etwa 70% am häufigsten in Deutschland und Nordamerika verbreitet (Palitzsch *et al.*, 1999). Die genaue Einteilung der HCV-Genotypen ist von großer klinischer Relevanz, da abhängig vom Genotyp, unterschiedliche Prognosen und Therapiezeiten bestehen. Während die Genotypen 2 und 3 (Behandlungsdauer 24 Wochen) eine bessere Ansprechrate haben, sind die Genotypen 1 und 4-6 bei längerer Therapiedauer (48 Wochen), schwieriger zu behandeln.

### **1.2.2 Therapie der Hepatitis C mit IFN- $\alpha$**

Die dauerhafte Eliminierung des Virus ist das primäre Ziel einer antiviralen Therapie. Die Ausheilung einer Infektion ist definiert durch den fehlenden Nachweis spezifischer Hepatitis-C-RNA sechs Monate nach Therapieende. Die Standardbehandlung besteht aus einer kombinierten Therapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  und dem Virostatikum Ribavirin. Pegyliertes Interferon ist

eine Polyethylenglycol-Interferon-Formulierung, die im Gegensatz zu den früher verwendeten einfachen Interferonen eine verlängerte Plasmahalbwertszeit besitzt und dadurch zu einer verlängerten Wirksamkeit führt. Unter der Kombinationstherapie steigen die Heilungsraten in Hinblick auf die langfristige Viruselimination auf 55-80% (Fried *et al.*, 2002). Pegyliertes IFN- $\alpha$ -2a wird gewichtsunabhängig mit 180 $\mu$ g, und pegyliertes IFN- $\alpha$ -2b gewichtsadaptiert mit 80-150 $\mu$ g, einmal wöchentlich subcutan appliziert. Die Ribavirindosis wird bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 gewichtsbezogen festgelegt. Bei Genotyp 2 und 3 wird eine Tagesdosis von 800 mg empfohlen. Es wird kontrovers diskutiert, ob auch Ribavirin einen depressions-auslösenden Effekt besitzt (vgl.: Asnis *et al.*, 2006). Die Arbeitsgruppe um Miller fand eine erhöhte Depressionsneigung in Verbindung mit höheren Dosen von Ribavirin, dies jedoch nur bei vorausgegangenen depressiven Episoden (Raison *et al.*, 2005). Die Studienergebnisse sind divergent und demzufolge sind eindeutige Hinweise nicht gesichert. Derzeit werden in verschiedenen Therapiezentren klinische Studien mit zusätzlich verabreichten Protease- und Polymerase-Inhibitoren, welche direkt das Virus in seiner Vermehrung hindern, durchgeführt. Eine Viruselimination allein durch diese Präparate ist nicht möglich, sie senken nach bisherigen Studienergebnissen die Viruslast zunächst stark ab, können jedoch im Verlauf Resistenzen verursachen. Depressive Syndrome unter dieser Zusatztherapie sind bisher nicht beschrieben worden (persönliche Mitteilung Prof. Berg, 2009).

### **1.2.3 IFN- $\alpha$ , Wirkweise und therapeutische Anwendung**

1957 wurde erstmals im Rahmen von Untersuchungen an Influenzaviren ein ‚zellulärer Abwehrstoff‘ gegen die Ausbreitung von Virusinfektionen beschrieben (Lindemann, Isaacs, 1957). Wegen seiner Interaktion zwischen Virus und Zellmembran (‚virus-interference‘), nannte man diese Substanz Interferon. Mittlerweile sind mehr als 23 verschiedene Interferone und deren 23 assoziierte Gene, alle lokalisiert auf Chromosom 9p22, entdeckt worden. Die Interferone gehören zur Gruppe der Zytokine. Sie besitzen eine antiproliferative, immunmodulatorische, antivirale und antiparasitäre Wirkung. Neben der Stimulation verschiedener Oberflächenantigene können sie bestimmte Tumorzellen in ihrem Wachstum hemmen und einige Zytokine im hämatopoetischen System inhibieren (Brassard *et al.*, 2002).

Je nach Aminosäuresequenz werden sie in drei Klassen eingeteilt. Im Einzelnen sind dies die Leukozyten-Interferone Interferon- $\alpha$  (ein Protein mit 166 Aminosäuren), Interferon- $\varphi$ , das Fibroblasten-Interferon (IFN- $\beta$ ), sowie das Immun-Interferon (IFN- $\gamma$ ). IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  und IFN- $\varphi$  werden den Interferonen vom Typ 1 zugeordnet. IFN- $\gamma$  wird den Typ-2-Interferonen zugeordnet. Alpha-Interferon kann durch die Induktion von Viren, Nucleinsäuren und Glucocorticoid-Hormonen, von vielen Zelltypen gebildet werden (Monozyten, Makrophagen, lymphoblastoiden Zellen, Fibroblasten). IFN-Rezeptoren bestehen aus transmembranösen Glycoproteinen (Reichenberg *et al.*, 2001; Walter *et al.*, 1998). IFN- $\alpha$  bindet über den ‚JAK-Stat pathway‘ an Klasse-II-Rezeptoren. Die Induktion wird durch einen spezifischen Liganden-Rezeptor Mechanismus reguliert (Pestka, 2000). Die intrazellulären Signale vom Interferon-Rezeptor zum Zellkern werden durch Signalproteine übertragen. Dadurch wird die Genexpression von IFN-stimulierten Genen aktiviert (Walter *et al.*, 1998).

IFN- $\alpha$  wird vorwiegend bei der Behandlung von viralen, malignen, myeloproliferativen und rheumatoiden, sowie anderen immunologischen Erkrankungen eingesetzt. In den vergangenen Jahren konnte eine deutliche Verbesserung der Heilungsrate der chronischen Hepatitis C unter Einsatz von IFN- $\alpha$  erzielt werden (Jaeckel *et al.*, 2001; Hutchinson *et al.*, 2002). Therapeutisch kommt bei dieser Erkrankung ein gentechnisch hergestelltes Interferon-alpha (Interferon-alpha-2a oder Interferon-alpha-2b) zum Einsatz, das dreimal die Woche subkutan injiziert werden muss. Pegylierte Interferone, werden aufgrund einer längeren Halbwertszeit nur einmal pro Woche subcutan verabreicht.

#### **1.2.4 Allgemeine Nebenwirkungen einer IFN- $\alpha$ -Therapie**

Bereits innerhalb der ersten Stunden nach Verabreichung von IFN- $\alpha$  kann es zu Nebenwirkungen (Tab. 1), wie Fieber, Schüttelfrost, gastrointestinalen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation) und Ermattung kommen (Quesada *et al.*, 1986). Durch wiederholte IFN-Gaben treten wahrscheinlich dosisabhängig meist grippale Symptome auf (Fieber, Myalgien, Kopfschmerz), sowie gastrointestinale Beschwerden und Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie), (Weinreb *et al.*, 2003).

Tab. 1: Allgemeine Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$  (nach Maier, 2000)

Art und Inzidenz (%)	
grippeähnliches Syndrom („flu-like“)	> 90
Fieber	> 90
Leukopenie	69
Thrombopenie	42
Schüttelfrost	60
Myalgien	50
Kopfschmerzen	40
Arthralgien	15
Hypo-/Hypertonie	5-15
Übelkeit/Erbrechen	20

### 1.2.5 Psychiatrische Nebenwirkungen einer IFN- $\alpha$ -Therapie

Psychiatrisch relevante Symptome werden unter der Therapie mit Interferon- $\alpha$  häufig beobachtet. Die Studienergebnisse variieren in der Angabe von Häufigkeiten, dennoch ist das Auftreten IFN- $\alpha$ - assoziierten psychiatrischen Symptomen eine klinisch bedeutsame Problematik. Die Inzidenz liegt, je nach Studie, zwischen 20% und 40%. In spezifisch kontrollierten psychiatrischen Arbeiten stieg diese Zahl auf bis zu 70% (McDonald *et al.*, 1987; Miller *et al.*, 1989; Merminsky *et al.*, 1992; Weiss, 1998; Trask *et al.*, 2000). Häufig treten diese Symptome mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Wochen, gelegentlich erst nach einigen Monaten (2-6 Monate) nach Beginn der IFN-Therapie auf (Schäfer *et al.*, 2002; Hauser *et al.*, 2002). In Tabelle 2 sind die psychiatrischen Nebenwirkungen im Einzelnen aufgeführt. Der initiale Symptom-Komplex aus Erschöpfung, Müdigkeit, Leistungsminderung, kann zu weiteren

Sekundärsymptomen wie Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit, sozialem Rückzug, Interessenverlust und Isolation führen. Depressivität in Verbindung mit Suizidalität, sowie psychotische Entgleisungen treten verhältnismäßig selten auf und stellen die schwerwiegendsten psychiatrischen Nebenwirkungen dar (Valentine *et al.*, 1998; Renault *et al.*, 1989).

Es gibt eine zeitliche Variabilität ihrer Auftretshäufigkeit. Depressionen nach einer 4-wöchigen IFN-Therapie wurden bei 21,9% der Patienten beobachtet, nach acht Wochen bei 38,3% und nach 24 Wochen bei 27,1% (Miyoaka *et al.*, 1999). Diesbezüglich stellte die Gruppe um Asnis fest, dass INF- $\alpha$ -assoziierte Depressionen eher substanzinduzierten Stimmungsschwankungen mit depressiven Symptomen ähnlich sind (Asnis, De La Garza, 2006). In einer neueren Studie kam man zu dem Schluss, dass eine erhöhte Inzidenz von Depressionen aus der Hochdosistherapie mit IFN-alpha-2b und Ribavirin resultiert (Mori *et al.*, 2009).

Auf Grund der körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen kommt es nicht selten zu Compliance-Problemen und Therapieabbrüchen (Dieperink *et al.*, 2000). Tabelle 3 teilt die depressiven Symptome nach Schweregrad und Häufigkeit ihres Auftretens ein. Als Risikofaktoren, die das Auftreten psychiatrischer Nebenwirkungen während einer IFN-Behandlung begünstigen, werden neurologische (Traumata, Infektionen, Atrophie) und psychiatrische Vorerkrankungen, frühere kraniale Strahlentherapie, HIV-Infektionen, AIDS, sowie Alkohol- und Drogenabusus genannt (McDonald 1987; Capuron *et Ravaud*, 1999). Frühere depressive Episoden werden einer Studie zufolge als erheblicher Risikofaktor gewertet (Capuron *et Ravaud*, 1999). Eine präzise Vorhersage und die Erstellung eines Risikoprofils hinsichtlich einer depressiven Entwicklung während einer IFN-Therapie, sind jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

Tab. 2: Häufige psychiatrische Nebenwirkungen unter einer IFN- $\alpha$ -Therapie

<b>Psychiatrische Effekte durch IFN-<math>\alpha</math></b>	
<p><b>Inappetenz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewichtsabnahme</li> <li>- Anorexie</li> </ul> <p><b>Angst</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unruhe</li> <li>- Panikattacken</li> </ul> <p><b>Schlafstörungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insomnie</li> <li>- Müdigkeit</li> <li>- Leistungsverlust</li> </ul> <p><b>Reizbarkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aggressivität</li> <li>- Suchtdruck</li> </ul> <p><b>Psychosen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- formale Denkstörungen</li> <li>- inhaltliche Denkstörungen</li> <li>- Halluzinationen</li> </ul>	<p><b>Depression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spontanes Weinen</li> <li>- Stimmungstief</li> <li>- reduziertes Selbstwertgefühl</li> <li>- Interessenverlust</li> <li>- Gedankenkreisen</li> <li>- Ambivalenz</li> <li>- sozialer Rückzug</li> <li>- emotionale Gleichgültigkeit</li> <li>- Affektstarre</li> <li>- Hoffnungslosigkeit</li> <li>- Perspektivlosigkeit</li> <li>- Suizidgedanken bzw. Suizidversuch</li> </ul> <p><b>Delir</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Konzentrationsstörungen</li> <li>- Gedächtnisstörungen</li> <li>- Desorientierung</li> <li>- psychomotorische Verlangsamung</li> <li>- Wesensänderung</li> </ul>

Tab. 3: Häufigkeit von psychiatrischen Nebenwirkungen aller Patientengruppen mit und ohne psychiatrischer Vorgeschichte (nach Schäfer und Schwaiger, 2003)

<b>Verteilung psychiatrischer Nebenwirkungen in %</b>	
<b>Depressionen:</b>	
Leicht	50-60 %
Mittel	20-40 %
Schwer	15-30 %
<b>andere Nebenwirkungen:</b>	
Suizidale Syndrome	5-6 %
Reizbarkeit	60-85 %
Schlafstörungen	45-65 %
Störung Konzentration + Gedächtnis	45-60 %
Müdigkeit und Antriebsstörung	70-80 %

### 1.2.6 IFN- $\alpha$ und seine Effekte im ZNS

IFN- $\alpha$  kann wegen seiner molekularen Größe unter physiologischen Bedingungen nicht direkt die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Es wurde jedoch ein limitierter Zugang über die relativ permeablen zirkumventrikulären Organe, sowie über ‚carrier‘, über eine defekte Blut-Hirn-Schranke, durch die Aktivierung perivaskulärer Gliazellen und durch die Induktion verschiedener Zytokine beschrieben (Banks *et al.*, 1991; Kronfol und Remick, 2000; Licinio *et al.*, 1998; Plotkin *et al.*, 2000). Einige dieser Zytokine (z.B. Interleukine) werden als ‚second messengers‘ bezeichnet, die neben einer depressiven Symptomatik, weitere psychobehaviorale Störungen induzieren können. Zahlreiche Studien belegen IFN-induzierte kognitive Störungen und damit einhergehende EEG-Veränderungen (Elektro Encephalogramm), wie sie auch bei einer milden subcortikalen Demenz beobachtet werden können. Durch IFN- $\alpha$  wird die Expression des Zelladhäsionsmoleküls sICAM-1 (soluble intercellular circulating adhesion molecule) induziert, das zu einer Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke und dadurch zu einer vermehrten

Durchlässigkeit für aktivierte Immunzellen und Zytokine führen kann (Schäfer, 2005). Für IFN- $\alpha$  konnten Effekte auf die neuronale Aktivität (Dafny *et al.*, 1985; Hu *et al.*, 2000), eine agonistische Wirkung auf Opioidrezeptoren, eine Stimulation der HPA-Achse mit konsekutivem Anstieg von Cortisol, eine Reduktion der serotonergen Neurotransmission und zentralnervöse Funktionsveränderungen nachgewiesen werden (Dunn *et al.*, 1999; Dunn, 2000; Hori *et al.*, 1998; Licinio *et al.*, 2000). Die Arbeitsgruppe um Licinio sieht diese Veränderungen als mögliche Ursache für eine Stimmungsverschlechterung und kognitive Störungen an (Licinio *et al.*, 1998; Valentine *et al.*, 1998). Hayley *et al.* (2005) nehmen an, dass depressive Symptome auch durch eine IFN- $\alpha$ -induzierte Beeinträchtigungen der Neurogenese und Neuroplastizität erklärt werden können. Eine Zytokin-induzierte Aktivierung der neuronalen Kreisläufe im dorsalen anterioren Cingulum bei IFN- $\alpha$ -behandelten depressiven HCV-Patienten, konnte mittels Neuroimaging nachgewiesen werden (Miller, 2008). Die genauen Pathomechanismen IFN- $\alpha$ -induzierter Depressionen sind bisher jedoch nicht hinreichend geklärt.

In neueren Untersuchungen verdichteten sich die Hinweise auf ein Zytokin-vermitteltes Ungleichgewicht der serotonergen Neurotransmission. Verschiedene Arbeitsgruppen kamen zu dem Ergebnis, dass IFN- $\alpha$  einen negativen Einfluss auf die 5-HT-Konzentration hat und dies ursächlich für die Entstehung depressiver Syndrome sein könnte (Maes 1995; Bonaccorso *et al.*, 2002). IFN- $\alpha$  wirkt vermutlich auf die 5-HT-Synthese und verstärkt die 5-HT-Wiederaufnahme (Schäfer, Übersichtsarbeit, 2003). Einen steigernden Effekt der 5-HT-Aufnahme, induziert durch die therapeutische Gabe von IFN- $\alpha$  wird auch von Turner, basierend auf einige Literaturdaten postuliert (Turner, Übersichtsarbeit, 2005). Einheitliche Ergebnisse in Hinblick auf eine verminderte 5-HT-Konzentration in Thrombozyten oder Vollblut, als Folge einer IFN- $\alpha$ -Behandlung, zeigen mehrere Studien (Russo *et al.*, 2005; Fontana *et al.*, 2008). In einer Untersuchung an HCV-Erkrankten Therapie-Nonrespondern, konnte eine signifikante Verminderung des thrombozytären 5-HT-Gehaltes unter einer erneuten IFN-Therapie belegt werden. Es war jedoch keine Korrelation mit einer IFN-induzierten Depression nachweisbar, vielmehr wurden Depressionen mit einer geringen antiviralen Ansprechrate assoziiert (Fontana *et al.*, 2008).

IFN- $\alpha$  reduziert zerebral die 5-HT-Konzentration, erhöht die Aufnahmeaktivität des 5-HT-Transporters (5-HTT) und die Transporter-mRNA im Zwischenhirn von Mäusen, bereits 3 Stunden nach der Applikation (Morikawa *et al.*, 1998; Kamata *et al.*, 2000). Hinsichtlich der Veränderungen der serotonergen Transmission (in Jurkat T-Zellen) unter der Behandlung mit IFN- $\alpha$ , konnte eine Heraufregulation der 5-HT-Aufnahme in Zellkulturen nachgewiesen werden (Tsao *et al.*, 2008). Eine weitere Vermutung ist die, dass IFN- $\alpha$  den Tryptophan-Katabolismus beeinflusst, wodurch ein erhöhter Abbau stattfindet und eine reduzierte Tryptophan-Verfügbarkeit für das Gehirn entsteht. (Bonaccorso *et al.*, 2002).

### 1.3 5-HT und Depression

Es wurden mehrere Hypothesen entwickelt, wonach depressive Erkrankungen mit einer Verminderung der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin zusammenhängen sollen. Die Amin-Defizit-Hypothese besagt, dass ein Mangel an Noradrenalin und Serotonin vorliegt. Inzwischen wurde diese Hypothese modifiziert und damit die isolierte Betrachtungsweise der beiden Amine durch das Konzept der ‚Dysbalance verschiedener Neurotransmitter‘ ergänzt. Die serotonerge Transmission hat dennoch eine bedeutende Rolle in Zusammenhang mit Depressionen. Depressionen sind Folge einer verminderten 5-HT-Verfügbarkeit im synaptischen Spalt (Staley *et al.*, 1998). In verschiedenen Studien konnte durch Messung der 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor, des Plasma Tryptophan-Spiegels und der thrombozyären 5-HT-Konzentration belegt werden, dass depressive Patienten eine Verminderung der serotonergen Funktionen aufweisen (Owens *et Nemerow*, 1994; Asberg-Wistedt *et al.*, 1998; Young *et Leyton*, 2002). Unterstützend für diese Hypothesen sind die bekannten Wirkmechanismen der Antidepressiva, welche gezielt die Aminkonzentration durch Wiederaufnahmehemmung und die Blockade des Abbaus von Noradrenalin und Serotonin, im synaptischen Spalt erhöhen. Die klinische Wirksamkeit der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) belegt diesen Zusammenhang eindrücklich. So zeigen auch andere Wirkstoffe, wie L-Tryptophan, nichtselektive Serotonin-Agonisten und Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO), antidepressive Effekte (Capuron *et al.*, 2002; Hauser *et al.*, 2002; Schäfer *et al.*, 2003). Entgegen der früheren Annahme einer vollständig defizitären serotonergen Neurotransmission, geht man heute von einer ‚serotonergen Vulnerabilität‘ aus. Dabei wird postuliert, dass neben den

Risikofaktoren der genetischen Belastung und den erworbenen Faktoren, eine verminderte serotonerge Transmission ein neurobiologischer Risikofaktor ist (Jans *et al.*, 2007). Die genauen neuropathobiologischen Mechanismen der Depressionsentstehung sind bislang noch nicht hinreichend verstanden. Dennoch fällt dem ‚Serotonin-Modell‘ der Depressionsentstehung, den bisherigen Erkenntnissen nach, eine bedeutende Rolle zu.

## **1.4 Das 5-HT-System**

Serotonin (5-Hydroxytryptamin), eines der evolutionär ältesten zentralen Neurotransmitter, ist ein biogenes Amin, welches sich von der Aminosäure Tryptophan (TRP) ableitet. 5-HT hat, neben seiner physiologischen Wirkweise im Herz-Kreislauf-System, der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes und der Thrombozytenaggregation, eine allgemein modulierende Wirkung im zentralen Nervensystem. Über die Wirkung auf die glatte Muskulatur im Duodenum und Jejunum wird die Darmtätigkeit eher gefördert, am Magen und Dickdarm eher gehemmt. Das 5-HT-System ist, neben anderen neurochemischen Systemen, maßgeblich an der Ausbildung, der Stabilisierung und der beanspruchungsabhängigen Veränderung des neuronalen Netzwerkes beteiligt. Für die Steuerung der Affekte, der Emotionen und der motivationalen Eigenschaften ist ein intaktes serotonerges Gleichgewicht unabdingbar. Der überwiegende Anteil (etwa 90%) des körpereigenen Serotonins befindet sich in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes und dient hier als parakriner Transmitter (Tebbe *et Arnold*, 2004). 5-HT wird in Granula hoher spezifischer Dichte gespeichert. In den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes liegt der 5-HT-Gehalt bei 0,5-4µg/g Gewebe. In den peripheren Nervenendungen, den sympathischen Ganglien und im Nebennierenmark lassen sich geringe Mengen von 5-HT nachweisen. 5-HT hat vasokonstriktorische und dilatative, sowie positiv chronotrope und inotrope Eigenschaften und wirkt dadurch maßgeblich auf den Kreislauf ein (Huether *et Rüter*, 1999).

### **1.4.1 Aufbau und Funktion des zentralen 5-HT-Systems**

Serotonerge Neurone sind bereits während der frühen Embryonalentwicklung nachweisbar und sind phylogenetisch eines der ältesten Neurotransmittersysteme (Mann, 1999). Das um die

Geburt bereits gut entwickelte und voll funktionsfähige serotonerge System zeigt wahrscheinlich epigenetisch bedingt, interindividuelle Unterschiede in der Ausformung und Projektion. Serotonin ist einer der am besten beschriebenen ‚Hirnwachstums-Faktoren‘. Während der Hirnentwicklung beeinflusst 5-HT durch die Vernetzung von Nervenzellen die Hirnarchitektur (Gaspar *et al.*, 2003). In der postnatalen Entwicklung können nutritive, psychosoziale und pharmakogene Einflüsse Veränderungen des Systems hervorrufen. Das serotonerge System unterliegt ebenfalls den Mechanismen der morphologischen und funktionellen neuronalen Plastizität, die nach heutigen Erkenntnissen bis in das hohe Alter reichen und aktivitätsabhängigen Prozessen unterworfen sind. Im Zentralnervensystem liegen die weitaus meisten Serotonin-Zellkörper im tegmentalen Anteil des Mesencephalons, der Pons, Medulla oblongata und nahe der Mittellinie in den Nuclei raphe (Mann, 1999). Die relativ großen und stark verzweigten Neurone ziehen in die meisten Bereiche des Gehirns. Aszendierende Bahnen verlaufen zum Hypothalamus, Thalamus, Neostriatum, den Strukturen des limbischen Systems und dem Neokortex (Hornung *et al.*, 2003). Die serotonergen Neurone der Raphekerne verfügen über rekurrente Axonkollaterale, die über somatodenritische Synapsen an der Kontrolle der Feuerungsrate beteiligt sind (Starke *et Palm*, 1992).

#### **1.4.2 5-HT-Synthese und -abbau**

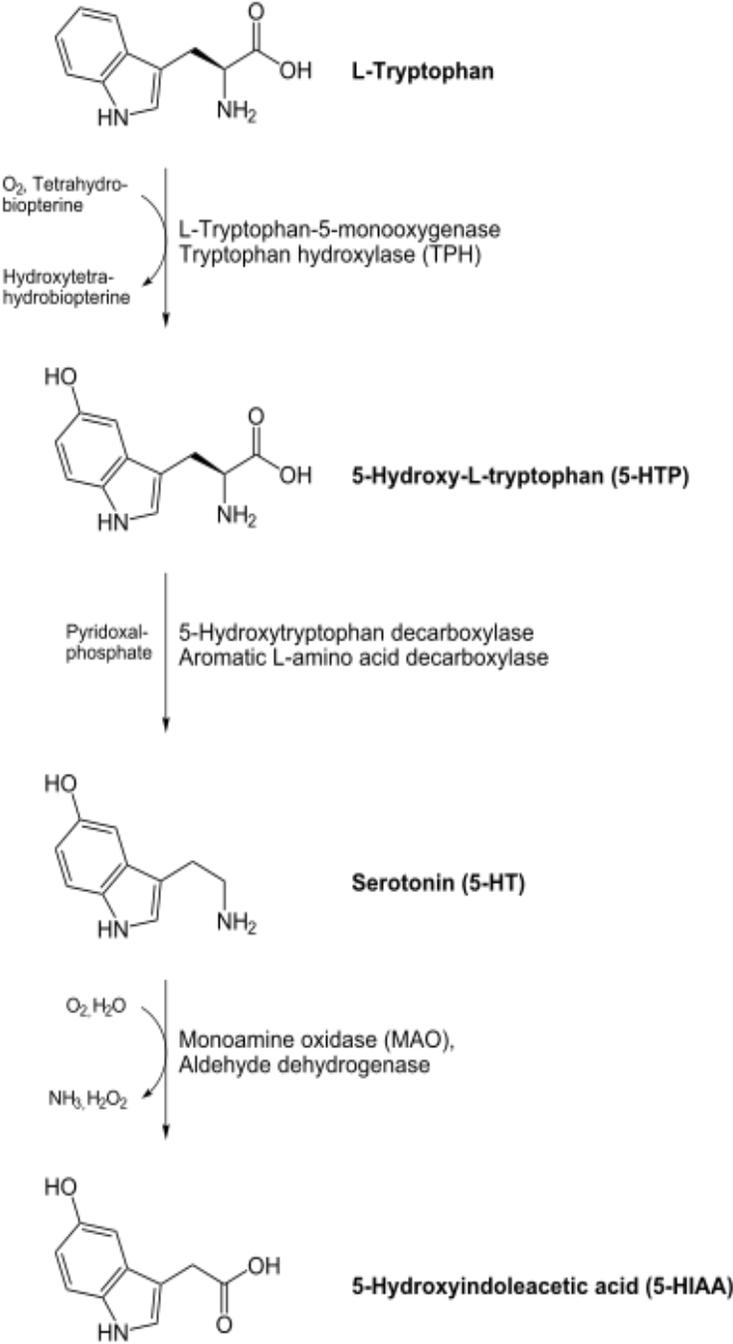
Für die 5-HT-Synthese dient die über die Nahrung aufgenommene essenzielle Aminosäure Tryptophan als Ausgangsstoff. Etwa 1% des aufgenommenen L-Tryptophans (L-TRP) wird zur 5-HT-Synthese verwendet. Der größte Teil dient der Proteinsynthese oder wird in der Leber metabolisiert. Das im Blut zirkulierende TRP ist zu ca. 90% an Albumin gebunden.

In einem ersten Schritt wird TRP durch die zytoplasmatische Tryptophanhydroxylase (TPH) zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) hydroxyliert (Abb. 1). 2003 wurde nachgewiesen, dass es zwei Formen der TPH gibt, eine periphere (TPH1) und eine neuronale (TPH2), (Walter *et al.*, 2003). TPH1 wird in den enterochromaffinen Zellen der Darmmukosa und verschiedenen anderen Organen, wie Pancreas, Nieren, Augen und Mastzellen exprimiert. Auch die Epiphyse enthält TPH1. Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen belegen, dass der Transport von TRP über die Blut-Hirn-Schranke in Konkurrenz steht mit anderen großen neutralen Aminosäuren wie

Tyrosin, Phenylalanin, Leucin, Isoleucin und Valin, die ihrerseits die Verfügbarkeit von TRP im ZNS begrenzen, und somit die Geschwindigkeit der 5-HT-Synthese beeinflussen. Im zweiten Schritt wird 5-Hydroxytryptophan durch eine Decarboxylase von aromatischen Aminosäuren zu 5-Hydroxytryptamin umgewandelt.

Entzündliche und immunologische Prozesse können das in der Leber befindliche Abbauenzym TRP-Pyrrolase induzieren und dadurch die Verfügbarkeit von L-Tryptophan beeinträchtigen (Starke *et Palm*, 1992). In den enterochromaffinen Zellen wird 5-HT reaktiv auf verschiedene Reize, wie Vagusreizung, mechanische Reizung, Hyperosmolarität des Darminhaltes und Katecholamine (Gleiter *et al.*, 1999; Huether *et Rüter*, 1999), sowohl auf der luminalen als auch der basolateralen Seite freigesetzt. So freigesetztes 5-HT gelangt ins Kapillarblut und wird bei der ersten Leberpassage mit Hilfe der MAO-A (Monoaminoxidase-A) abgebaut. Nur ein geringer Teil (ca. 10%) des 5-HT aus dem Darm gelangt in die Zirkulation und wird zum größten Teil von Thrombozyten aufgenommen. Deshalb ist die 5-HT-Konzentration im Plasma äußerst gering. Der Abbau des freien, cytoplasmatischen 5-HT wird durch die MAO-A, die in den Mitochondrien lokalisiert ist, durch oxidative Desaminierung zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd abgebaut. MAO-A besitzt eine höhere Affinität für 5-HT, dennoch befindet sich vorwiegend MAO-B in den menschlichen serotonergen Neuronen und den Thrombozyten (Frazer *et Hensler*, 1994). Aldehyd wird vorwiegend durch die Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) umgewandelt. 5-HIAA kann im Blut, Liquor und Urin gemessen werden und erlaubt einen Rückschluss auf den Serotoninumsatz. 5-Hydroxytryptophol (5-HTOL) ist ein weiterer 5-HT-Metabolit, welcher aus dem Abbau des Aldehyds über die Aldehydreduktase entsteht (Russo, 2003).

Abb. 1: Serotoninsynthese (nach Frazer und Hensler, 1994)



### 1.4.3 Synaptische Übertragung und 5-HT-Rezeptortypen

5-HT wird über einen aktiven Transportmechanismus in präsynaptischen Vesikeln gespeichert. Durch einen eintreffenden Nervenimpuls wird eine Erhöhung des Kalziumspiegels ausgelöst. Dies führt zu einer Fusion der Vesikel mit der Außenmembran und zur exozytischen Freisetzung des 5-HT (Huether *et* Rüter, 1999). Aus den Nervenendungen wird 5-HT in den synaptischen Spalt freigesetzt und durch spezifische 5-HT-Transporter aktiv wieder aufgenommen und dadurch die Konzentration im synaptischen Spalt vermindert (Frazer *et* Hensler, 1994).

Die synaptische Übertragung des 5-HT wird durch die in den spezifischen Rezeptoren befindlichen Adenylatzyklase hemmenden G-Proteine, oder durch Öffnung der K<sup>+</sup>-Ionen-Kanäle vermittelt. Es sind mehrere im Gehirn exprimierte 5-HT-Rezeptoren (mindestens 14 Subtypen), (Hoyer *et al.*, 2002; Green, 2006) mit jeweils unterschiedlichen Funktionen und Lokalisationen nachgewiesen worden (Auszug in Tabelle 4). Die verschiedenen Rezeptortypen agieren häufig antagonistisch, teilweise aber auch agonistisch und bewirken neben der allgemein modulierenden und global stabilisierenden Funktion (Regelung der Stimmung, des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Schmerzwahrnehmung, und der Körpertemperatur) im ZNS, eine Anxiolyse, antidepressive Effekte, antipsychotische Effekte, Sedierung, Reduktion extrapyramidaler Symptomatik (EPS) und Appetitsteigerung (Gleiter *et al.*, 1999; Naughton *et al.*, 2000). Von klinischer Relevanz sind die 5-HT-1A- und 5-HT-2A-Rezeptoren. Sie werden mit psychiatrischen Erkrankungen, wie Depressionen, den Angst- und Zwangsstörungen und psychotischen Syndromen in Zusammenhang gebracht.

Tab. 4: Lokalisation der prä/postsynaptischen 5-HT-Rezeptoren im ZNS und deren hauptsächliche pharmakologische Funktionen

Rezeptor	Lokalisation	Pharmakologische Funktion
<b>5-HT-1A</b>	präsynaptisch: Autorezeptor, Raphekern postsynaptisch: limbisches System	Angstlösung, antidepressive Effekte
<b>5-HT-1D</b>	prä/postsynaptisch: Auto/Heterorezeptor, Neokortex, Hippocampus, Basalganglien	Migränetherapie
<b>5-HT-2A</b>	postsynaptisch: Neokortex, Basalganglien, limbisches System, Hypothalamus	Anxiolyse, Reduktion von EPMS/Negativsymptomatik
<b>5-HT-3</b>	prä/postsynaptisch: Heterorezeptor, Neokortex, limbisches System, Thalamus, Mittelhirn, Hirnstamm	antiemetisch, Reduktion psychotischer Symptome

#### 1.4.4 Die Funktion des 5-HT-Transporters

Der thrombozytären und zentralen Serotonintransporter (5-HTT/SERT) werden auf Chromosom 17 kodiert, sie sind somit genetisch identisch (Lesch, *et al.*, 1993). Die 12 Abschnitte des Moleküls dienen der Verankerung in der Membran. Diese Primärstrukturen ermöglichen die Glykosylierung und Phosphorylierung. Andere Domänen sind für die Substrataffinität und Bindung von Pharmaka und Toxinen verantwortlich (Lesch *et al.*, 1993). Der 5-HT-Transporter in den Thrombozyten reduziert das im Plasma zirkulierende 5-HT und übernimmt damit eine regulierende Funktion, ähnlich dem Membrantransportsystem an der neuronalen Synapse. Die Effizienz der Aufnahme wird durch die Anzahl der Transporter in der Thrombozytenmembran und deren Aktivität bestimmt. Die Maximalgeschwindigkeit  $V(\max)$  und Affinitätskonstante  $K_m$  (Michaelis-Konstante) des 5-HT-Transporters wurde häufig in tierexperimentellen Untersuchungen an Synaptosomen oder an Thrombozyten psychiatrischer Patienten und gesunder

Probanden bestimmt. Den Studienergebnissen zufolge, ist der genaue Zusammenhang zwischen der 5-HT-Aufnahme und dem 5-HT-Gehalt in Thrombozyten noch nicht vollständig verstanden. Es wird vermutet, dass der thrombozytäre 5-HT-Gehalt mehr von der Aufnahmeaktivität als von der 5-HT-Synthese des Darmepithels abhängt (Franke *et al.*, 2000). Bei depressiven Patienten wurde im Vergleich zu gesunden Probanden eine Verminderung der 5-HT-Transporter im Gehirn und der Thrombozytenmembran belegt (Stanley *et al.*, 1998; D'Haenen, 2001).

#### **1.4.5 Thrombozyten als peripheres Modell des 5-HT-Systems**

In verschiedenen Studien konnte belegt werden, dass die funktionellen und morphologischen Eigenschaften der Thrombozyten, hinsichtlich der 5-HT-Aufnahmekinetik, Freisetzung, MAO-Aktivität und des Transportes, dem des zentralen 5-HT-Systems vergleichbar ist (Stahl *et al.*, 1982; Rotman, 1982; Ortiz *et al.*, 1988; Shiah, 1999). Signifikante Korrelationen zwischen serotonergen Parametern im Blut und Liquor konnten nachgewiesen werden (Sarrias *et al.*, 1990). Die Zellmembran der Thrombozyten (5-HT-2A-Rezeptor) und der Neuronen besitzen Rezeptoren für Neurotransmitter, sowie genetisch identische 5-HT-Transporter. Das für den 5-HT-Abbau zuständige mitochondriale MAO-B kommt in Thrombozyten und serotonergen Neuronen vor (Frazer *et Hensler*, 1994). Beide Systeme verfügen über 5-HT-Speicherorganellen. Thrombozyten können jedoch auf Grund des fehlenden Zellkerns kein 5-HT synthetisieren. Durch die weitgehende Übereinstimmung beider Systeme wird vermutet, dass bei serotonergen Veränderungen in Thrombozyten Rückschlüsse auf zentrale Dysfunktionen möglich sind. Psychopharmakologische, hormonelle und umweltbedingte Faktoren wurden als Auslöser langfristiger Alterationen der 5-HT-Aufnahme, Rezeptor- und Transportereigenschaften der Thrombozyten identifiziert (Naughton *et al.*, 2000; Green, 2006) Trotz der strukturellen Übereinstimmung des 5-HT-Transporters und der 5-HT-2A-Rezeptoren an Thrombozyten und Neuronen, können jedoch funktionelle Unterschiede vorhanden sein. Dem zufolge sind auf molekularer und genetischer Ebene nicht alle Einzelheiten der Mechanismen geklärt und es besteht weiterhin ein großer Forschungsbedarf auf diesem Gebiet.

## 1.5 Zytokine und Depression

Die von den Immunzellen (T- und B-Lymphozyten, Makrophagen) und endothelialen Zellen synthetisierten und sezernierten Zytokine, fungieren als Signalmoleküle und regen das Wachstum und die Differenzierung der Lymphozyten an. Die pro-inflammatorischen Zytokine (Interleukin 1 $\beta$ , Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  und Interferon- $\alpha$ ) sind neben den anti-inflammatorischen Zytokinen (Interleukin-4, und Interleukin-10) Gegenstand neuerer psychoneuroimmunologischer Untersuchungen und werden in Zusammenhang mit der Auslösung depressiver Erkrankungen, sowie depressionsähnlicher Phänomene gebracht. Hintergrund ist die Annahme, dass eine Aktivierung des inflammatorischen Immunsystems verschiedene neuroendokrine und Neurotransmitter-Veränderungen, ähnlich wie bei physiologischen und psychologischen Stressoren, nach sich zieht. Die Immunaktivierung wird möglicherweise somit vom Gehirn auch als Stressphänomen interpretiert (Anisman *et al.*, 1999).

Zahlreiche psychobehaviorale Symptome wurden unter einer IFN-Therapie beobachtet. Die vielfältigen Nebenwirkungen fassen Vignau und Mitarbeiter als diffuses Krankheitsgefühl („malaise“) und als „sickness-behavior“-Symptomkomplex zusammen und gehen von einem maladaptiven Antwortverhalten auf spezifische Stressoren aus (Vignau *et al.*, 2005; Dantzer, 2001; Reichenberg *et al.*, 2001). Diese Symptome rühren offenbar von einer Alteration des Immunsystems, vermittelt durch eine Vielzahl von sekundären, proinflammatorischen Zytokinen (insbesondere Interleukin-6, IL-4, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), welche wiederum Einfluss auf das serotonerge System haben (Leonard *et al.*, 1996; Dentino *et al.*, 1999; Wichers *et al.*, 2002; Vignau *et al.*, 2005; Anisman, 2009).

In zahlreichen Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen einem IFN- $\alpha$ -stimulierten Zytokin-Netzwerk und depressiven Syndromen belegt werden. In einer Studie an HCV-Patienten wurde postuliert, dass depressive Symptome während einer IFN- $\alpha$ -Therapie Zytokin-induziert sind (Maes *et al.*, 2001). Maes spricht von einer ‚cytokine-hypothesis of depression‘. Diese Theorie impliziert, dass der neuromodulatorisch-proinflammatorische Zytokin-Komplex ein Bindeglied in der Herausbildung zentral vermittelter behavioraler, neuroendokriner und neurochemischer Veränderungen bei depressiven Syndromen darstellt. Dabei wird kritisch

hinterfragt, ob Zytokine tatsächlich eine kausale Rolle bei der Entwicklung depressiver Symptome spielen, oder vielmehr als ein Epiphänomen anzusehen sind (Schiepers *et al.*, 2005). Die Arbeitsgruppe um Maes vermutet, dass eine IFN- $\alpha$ -induzierte Immunaktivierung ein kausaler Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression sein könnte (Wichers *et al.*, 2006). Ein weiterer, wichtiger Aspekt in Hinblick auf die Entstehung einer Depression, ist das IFN-Rezeptor-Gen (IFNAR1). Die Arbeitsgruppe um Yoshida konnte in einer Untersuchung an Interferon-behandelten HCV-Patienten, einen vorliegenden IFNAR1-Polymorphismus als Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression identifizieren (Yoshida *et al.*, 2005).

## 1.6 Tryptophanstoffwechsel und Zytokine

Allgemein wird angenommen, dass das Zytokin IFN- $\alpha$  die TRP-Verfügbarkeit für die 5-HT-Synthese verringert. Durch diesen Mechanismus kann das serotonerge System indirekt beeinträchtigt werden und damit zur Entstehung einer Depression beitragen. Durch IFN- $\alpha$  wird die IDO-Aktivität stimuliert, die ihrerseits eine Verminderung der TRP-Verfügbarkeit für die 5-HT-Synthese bewirken kann und so die 5-HT-Konzentration reduziert (Cozzi, 2006; Dantzer *et al.*, 2008). In mehreren Untersuchungen wurde ebenfalls, neben anderen psychischen Veränderungen, ein depressionsauslösender Effekt, des IFN- $\alpha$  belegt. Mehrere Arbeitsgruppen konnten nachweisen, dass eine IDO-vermittelte Reduktion der TRP-Konzentration und dadurch bedingte verminderte 5-HT-Konzentration, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression während einer IFN- $\alpha$  Therapie darstellt (Bonaccorso *et al.*, 2002; Capuron *et al.*, 2002; Zignego *et al.*, 2007; Müller *et al.*, 2007; Myint *et al.*, 2009).

Der Kynurenin-Stoffwechselweg stellt den Hauptabbauweg des TRP dar. Die oxydativen Kynurenin-Metabolite, 3-Hydroxy-Kynurenin und quilonic acid (beide bei Depressionen erhöht), besitzen neurotoxische Effekte, hervorgerufen durch die Induktion freier Radikale (Wichers *et al.*, 2005). Obwohl bei dieser Untersuchung an 16 Patienten mit chronischer Hepatitis C keine nennenswerte IDO-bedingte Verminderung der zentralen TRP-Verfügbarkeit nachgewiesen werden konnte, jedoch eine Induktion neurotoxischer Kynurenin-Metabolite durch IDO, wurde ein Zusammenhang mit der Pathophysiologie IFN- $\alpha$ -induzierter Depressionen postuliert.

In einer Studie an 12 Hepatitis-C-Patienten und 12 gesunden Probanden, wurde festgestellt, dass nach einer peripheren Applikation von Zytokinen eine ZNS-assozierte, und mit dem serotonergen System interagierende Immunantwort stattfindet, die eine Depressionen auslösen kann. Bei fehlender Erhöhung des im Plasma befindlichen IL-6, fand sich im Liquor eine signifikante Anreicherung von IL-6 in der Gruppe der mit IFN- $\alpha$ -therapierten Patienten. Es ließen sich jedoch keine Unterschiede der 5-HIAA-Konzentration im Liquor von HCV-Patienten und gesunden Probanden nachweisen. Die schrittweise Regressionsanalyse erbrachte, dass die 5-HIAA-Konzentration im Liquor einen signifikant prädiktiven Wert für Depressionssymptome hat (Raison *et al.*, 2008).

### **1.7 5-HT-Transporter und Zytokine**

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese depressiver Erkrankungen, bedingt durch seine regulatorischen Eigenschaften bei neuronalen Aktivitäten, spielt der 5-HT-Transporter. Neuere Untersuchungen belegen, dass IFN- $\alpha$  und Interleukine (IL-4) die Expression der 5-HT-Transporter-m-RNA (Serotonin-Transporter-Hypothese) erhöhen (Tsao *et al.*, 2008). Einige Untersuchungen haben sich mit der Bedeutung von SERT-Polymorphismen (in der Promotorregion und Intron-2) für die Entstehung depressiver Symptome während einer Therapie mit IFN befasst (Bull *et al.*, 2008; Pollock *et al.*, 2008). Dazu gibt es bisher keine Klarheit. Eine der jüngsten Untersuchungen an HCV-Patienten (Lotrich *et al.*, 2009), konnte zeigen, dass das Risiko, im Verlauf der IFN-Therapie eine Depression zu entwickeln, von den SERT-Polymorphismen beeinflusst wird.

### **1.8 5-HT-Transmission bei Depressionen und Geschlechteraspekte**

An dieser Stelle sollen nur die Befunde, die aus Untersuchungen an Thrombozyten erhoben wurden, kurz referiert werden. Seit Ende der 1970-er Jahre werden Thrombozyten in der psychiatrischen Forschung zur Untersuchung des SERT verwendet. Während ältere Studien an kleinen Stichproben depressiver Patienten vorwiegend über eine global reduzierte Aktivität des SERT im Vergleich zur gesunden Kontrollen berichtet haben, werden in neueren Untersuchungen bevorzugt größere Stichproben verwendet, was eine differenziertere Betrachtung der Daten

ermöglicht. Auch wird dem Faktor Geschlecht mehr Beachtung geschenkt (Stain-Malmgren *et al.*, 1997; Neuger *et al.*, 1999; Franke *et al.*, 2000; Fisar *et al.*, 2008), da bekannt ist, dass sich das klinische Bild einer depressiven Erkrankung bei Männern und Frauen unterscheidet. So bleibt die Frage weiterhin offen, ob eine niedrige Aktivität des SERT in Thrombozyten generell bei depressiven Erkrankungen, oder nur bei bestimmten Untergruppen vorkommt, oder gar geschlechtsspezifische Unterschiede wahrscheinlich sind.

Die Untersuchung der peripheren serotonergen Transmission ist Gegenstand zahlreicher Studien der vergangenen Jahrzehnte, insbesondere in Hinblick auf die Pathophysiologie der Depression, Suizidalität und der Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva (Risch *et al.*, 1992; Figueras *et al.*, 2000; Kovacic *et al.*, 2008). In einer Studie mit multidimensionalem Ansatz (Bestimmung verschiedener serotonerger Marker; Thrombozyten-5-HT-Konzentration/Aufnahmeaktivität, 5-HT-2A-Rezeptorbindungs-Profil, MAO-B-Aktivität und TRP-Konzentration im Plasma), wurden diese Parameter bei suizidalen, non-suizidalen Patienten (n = 60) mit einer Major Depression (n = 28) und gesunden Probanden (n = 123) untersucht. Dabei zeigte sich, dass die mittlere thrombozytäre 5-HT-Konzentration signifikant niedriger bei den suizidalen Patienten war, als bei den nicht-suizidalen depressiven Patienten, differierte jedoch nicht im Vergleich zu den gesunden Probanden. Die mittleren Werte der non-suizidalen depressiven Patienten lagen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die mittlere maximale 5-HT-Aufnahmeaktivität in Thrombozyten war bei suizidalen Patienten höher als bei den gesunden Probanden, nicht aber im Vergleich zu der Gruppe der depressiven Patienten. Eine signifikant niedrigere MAO-B-Aktivität wurde nur bei suizidalen Frauen beschrieben, ein höherer V<sub>max</sub>-Wert der 5-HT-Aufnahme bei suizidalen Männern. Somit wird eine geschlechtsabhängige Komponente postuliert, aber kritisch gefragt, ob zuverlässige Aussagen über die Zusammenhänge zwischen serotonergen Mechanismen und Suizidalität gemacht werden können (Roggenbach *et al.*, 2007).

In einer früheren Studie zum thrombozytären 5-HT-Gehalt und den kinetischen Parametern (V<sub>max</sub>, K<sub>m</sub>) der thrombozytären 5-HT-Aufnahme an pharmakologisch unbehandelten depressiven Patienten und gesunden Probanden, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der 5-HT-Aufnahme und der 5-HT-Konzentration beider Gruppen gefunden werden. Bei den gesunden Probanden war jedoch eine Korrelation nachweisbar; hier wiesen die Frauen

eine höhere Korrelation auf als die männlichen Probanden (Franke *et al.*, 2000). In einer weiteren Untersuchung dieser Arbeitsgruppe wurde die 5-HTT-Aktivität in Thrombozyten, Mittelhirn und Zerebellum mittels eines Radioliganden ([<sup>123</sup>I]-ADAM) untersucht. Signifikanzen, unabhängig des Geschlechtes, konnten zwar nicht nachgewiesen werden, jedoch bildete sich ein signifikanter Unterschied bei der Vmax im Mittelhirn der weiblichen Probanden ab. Somit wurde die Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden aufgeworfen (Uebelhack *et al.*, 2006). Der Frage nach dem ‚Gender-Aspekt‘ wurde in anderen Untersuchungen an gesunden Probanden und untherapierten depressiven Patienten nachgegangen. Es zeigten sich zwar keine signifikanten Unterschiede bei beiden gemischtgeschlechtlichen Gruppen in Hinblick auf die 5-HT uptake-Rate, jedoch konnte bei den weiblichen depressiven Patienten eine signifikant geringere 5-HT uptake-Rate nachgewiesen werden (Vevera *et al.*, 2008; Stain-Malmgren *et al.*, 1997). Im Rahmen dieser Arbeit wurde jedoch zusätzlich festgestellt, dass die thrombozytäre 5-HT-Aufnahme bei den Männern in beiden Gruppen nicht unterschiedlich war (Stain-Malmgren *et al.*, 1997).

## **1.9 Fragestellung**

Trotz der Vielzahl der Studien zum Thema IFN- $\alpha$ -assoziierter Depressionen, sind die zu Grunde liegenden zentralen pathophysiologischen, molekularbiologischen und neuroimmunologischen Mechanismen noch nicht hinreichend geklärt. Um die Bedeutung der komplexen Wechselwirkung zwischen 5-HT-Metabolismus und Zytokinen für das Entstehen depressiver Syndrome bei HCV-Patienten unter einer Therapie mit IFN- $\alpha$  besser zu verstehen, bedarf es weiterer Studien.

In der vorliegenden Arbeit sollen im Rahmen einer prospektiven kontrollierten Verlaufsbeobachtung klinische und periphere serotonerge Parameter, wie die 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahmeaktivität in Thrombozyten, während einer IFN- $\alpha$ /Ribavirin-Therapie bei einer chronischen HCV-Erkrankung erfasst werden. Zur Bewertung der erhobenen Befunde sollen darüber hinaus Daten aus einer Gruppe psychisch gesunder Probanden und Daten stationär psychiatrischer Patienten (unbehandelt) mit einer Major Depression herangezogen werden.

Ausgehend von der Hypothese, dass eine IFN- $\alpha$ /Ribavirin-Therapie bei solchen Patienten, die eine Depression entwickeln, andere Veränderungen im serotonergen System hervorruft, als bei Patienten, die nicht depressiv werden, sollen mit dieser Untersuchung folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die unter einer IFN- $\alpha$ /Ribavirin-Therapie eine depressive Symptomatik entwickeln?
2. Unterscheiden sich Patienten mit/ohne IFN- $\alpha$ -induzierter Depression bezüglich der Ausgangswerte für die 5-HT-Konzentration in Thrombozyten, bzw. 5-HT-Aufnahmeaktivität?
3. Wie verändert sich die 5-HT-Konzentration bzw. 5-HT-Aufnahme während der IFN- $\alpha$ /Ribavirin-Therapie im zeitlichen Verlauf? Gibt es unterschiedliche Verläufe bei Patienten mit und ohne Depression?
4. Gibt es Unterschiede bei den serotonergen Parametern zwischen der HCV-Gruppe und gesunden Probanden, bzw. stationären psychiatrischen Patienten mit depressiven Syndromen, die zuvor medikamentenfrei waren?

Darüber hinaus soll die Möglichkeit geschlechtsspezifischer Unterschiede hinsichtlich der Transmission peripherer serotonerger Parameter evaluiert werden. In einer Korrelationsanalyse soll schließlich geprüft werden, ob die Schwere der depressiven Symptome, ermittelt durch eine Selbstbewertungsskala, mit den peripheren serotonergen Parametern assoziiert ist.

## 2. Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Zwischen Mai 2007 und April 2009 wurden insgesamt 67 Patienten, davon 38 (= 55%) weiblich und 29 männlich (= 44%) und vier Drop-outs (Ablehnung der Teilnahme, medizinische/psychiatrische Gründe) untersucht und evaluiert. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei  $47,8 \pm 11,8$  Jahren. Alle Patienten erhielten eine detaillierte Aufklärung über den Verlauf und den Inhalt der Studie und bekamen zusätzlich ein Informationsschreiben ausgehändigt. Die Studienteilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis und nach Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt.

Alle Patienten wurden auf ihre Eignung zur Studienteilnahme fachpsychiatrisch untersucht und prospektiv vor Beginn der IFN- $\alpha$ -Therapie eine systematische psychiatrische Anamnese zum Ausschluss bereits vorliegender psychischer Erkrankungen gemäß ICD-10 (International Classification of Diseases) und DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) erhoben. Der größte Anteil der Patienten (67) wurde in der Hepatologischen Ambulanz, Charité-Campus Virchow-Klinikum, zwei weitere Patienten in der Hepatologischen Ambulanz, Charité-Campus Mitte, respektive in einer hepatologischen Praxis behandelt. Alle Patienten litten an einer behandlungsbedürftigen Hepatitis C. Die Indikation zu einer IFN- $\alpha$ -Therapie wurde durch die Hepatologen gestellt. Die Behandlung der Hepatitis erfolgte nach einem standardisierten Verfahren mit IFN- $\alpha$ -2-a, 180 $\mu$ g 1 x wöchentlich subcutan, und gewichtsadaptiert Ribavirin per os (800-1200 mg/die). Bei auftretenden Nebenwirkungen z. B. in Form einer Anämie, wurde die Ribavirindosis auf 400-600 mg/die reduziert. Bei Nonresponse (fehlender Nachweis eines deutlichen Virenabfalls von 2 log-Einheiten, Nachweis mittels HCV-PCR nach 12 Therapiewochen), wurde die Therapie beendet und die Patienten aus der Verlaufsbeobachtung ausgeschlossen und als ‚Drop-Out‘ gewertet.

Als Einschlusskriterium galt ein positiver HCV-RNA-Nachweis über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten und die damit verbundene Indikationsstellung zur IFN- $\alpha$ -Therapie.

Ausschlusskriterien waren eine aktuelle oder innerhalb der vorangegangenen drei Monate bestehende Depression, sowie eine antidepressive Pharmakotherapie innerhalb dieses Zeitraumes. Weitere Ausschlusskriterien waren eine bereits begonnene oder abgebrochene IFN- $\alpha$ -Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus, eine HIV-Infektion (Humanes Immundefizienz Virus), andere Autoimmunerkrankungen, immunmodulierende Medikamente, sowie aktiver, bzw. innerhalb der letzten drei Monate vorliegender Drogenkonsum und Alkoholabusus. Bei der Entwicklung einer klinisch bedeutsamen und behandlungsbedürftigen Depression (gemäß den Kriterien des ICD-10 und DSM-IV) unter der IFN- $\alpha$ -Behandlung wurde eine fachärztlich-psychiatrische Abschlussuntersuchung mit Erhebung aller psychologischen Parameter und einer Blutentnahme durchgeführt und die Patienten aus der Verlaufsuntersuchung ausgeschlossen. Insgesamt waren pro Patient 7 ambulante Untersuchungstermine vorgesehen; vor Therapiebeginn, in Woche 2, 4, 8, 12, 16, und Woche 20 nach Therapiebeginn. In Woche 2, 4, 12 und 20 wurden umfassende psychiatrische Explorationen, jeweils mit einer Selbstbeurteilungsskala, sowie Blutentnahmen, in Woche 8 und 16 Kurzexplorationen durchgeführt.

## **2.2 Vergleichsgruppen, Ein- und Ausschlusskriterien**

Vergleichsdaten bezüglich der thrombozytären 5-HT-Aufnahme und 5-HT-Konzentration lieferten gesunde Probanden bzw. unbehandelte Patienten mit depressiven Syndromen. Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus insgesamt 127 Probanden, davon waren 82 weiblich und 45 männlich. Die Altersspanne betrug 19 bis 64 Jahre. Die Probanden wurden zwischen Mai 2003 und November 2007 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus-Mitte untersucht und evaluiert. Bei der Patientengruppe handelt es sich um stationär aufgenommene und noch unbehandelte Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Depression, die im Rahmen anderer Studien untersucht wurden. Von den insgesamt 58 Patienten waren 37 weiblich und 21 männlich. Die Altersspanne betrug 19 bis 69 Jahre, im Mittel lag sie bei den Männern bei  $35,4 \pm 15,5$  Jahren, bei den Frauen bei  $43,7 \pm 12,9$  Jahren.

Ausschlusskriterien waren in beiden Gruppen schwerwiegende (akute/chronische) somatisch/psychiatrische Erkrankungen, in der gesunden Kontrollgruppe psychische

Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Konsum von Alkohol und illegalen Drogen, starker Tabakkonsum (>20 Zigaretten/Tag), sowie starkes Übergewicht oder Untergewicht.

## **2.3 Psychiatrische Untersuchungsinstrumente**

Bei allen HCV-Patienten wurden zurückliegende und aktuelle psychiatrische Erkrankungen der Achse-I-Störungen mit einem diagnostischen Interview (Mini International Neuropsychiatric Interview, (M.I.N.I. German Version 5.00), Module A bis P, gemäß DSM-IV und ICD-10 vor Therapiebeginn erfasst. Als weitere Untersuchungsinstrumente vor Beginn der IFN- $\alpha$ -Therapie, sowie in Woche 2, 4, 12 und 20 wurde jeweils das Modul A (Episode einer Major Depression und Depression mit melancholischem Anteil) des M.I.N.I. eingesetzt. Hinsichtlich der Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome, wurde zu diesen Zeitpunkten das Brief Symptom Inventory (BSI), eine Kurzform des SCL-90-R (Symptom Check-Liste) eingesetzt.

### **2.3.1 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)**

Das M.I.N.I. ist ein kurzes, strukturiertes diagnostisches Interview, welches den Kriterien des DSM-IV angelehnt ist. Es wurde für den Klinik- und Forschungsbereich entwickelt und wird zur Evaluation psychiatrischer Störungsbilder herangezogen. Es bietet dem Untersucher die Möglichkeit, in der Untersuchungssituation das Vorhandensein oder das Fehlen störungsspezifischer Symptome zu prüfen und die Kriterienliste als Richtlinie zu verwenden. Die Durchführung dauert ca. 15 Minuten. Es ist valide gegen das Structure Clinical Interview (SCID-P) for DSM-Diagnoses und dem ICD-10 (Sheehan *et al.*, 1997).

### **2.3.2 Brief Symptom Inventory (BSI)**

Das BSI ist eine Kurzform des SCL-90 (Derogatis, 1993; Franke, 1995). Es ist ein Selbstbeurteilungsinventar mit 53 Fragen und erfasst als Screening-Instrument das Ausmaß symptomatischer (körperliche und psychische) Belastung von Patienten und Studienprobanden. Der zeitliche Bezugsrahmen der Fragestellung beträgt standardmäßig sieben bis vierzehn Tage,

wobei auch längere Zeiträume zulässig sind. Die Durchführungszeit beträgt acht bis zehn Minuten. Das BSI ist aufgrund seiner Reliabilität und Kürze ein geeignetes Instrument, um psychischen Stress aufzuspüren. Obwohl das BSI bisher nicht als Untersuchungsinstrument für Stimmungsveränderungen bei HCV-Patienten validiert ist, so ist es doch ein sensibles und reliables Instrument, eine diskret vorhandene Psychopathologie aufzudecken (Morlan *et al.*, 1998). Ausgewertet bietet das BSI Informationen über voneinander abgrenzbare Aspekte psychischer Belastung in Bezug auf neun Skalen. Die jeweiligen Skalen beinhalten Aspekte der Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, phobische Angst, paranoides Denken, und Psychotizismus. In der hier durchgeführten Studie wurde die, hinsichtlich einer IFN- $\alpha$ -Therapie wichtige, aus 6 Items bestehende Unterskala der ‚Depressivität‘ herausgegriffen und untersucht. Das BSI lässt eine Interpretation auf unterschiedlichen Ebenen zu; über das generelle Maß des psychologischen Status, über die syndromale Präsentation und über die individuelle Symptomatik. Neben der zahlreichen Anwendung des BSI in somatischen Studien, wurde der BSI auch in stresstheoretischen Untersuchungen angewandt. Die ermittelten T-Werte der hier untersuchten Patienten wurden mit den Werten der Normtabelle für Erwachsene (Normstichprobe  $n = 600$ ) verglichen. Hierbei werden die Skalenrohwerte zu standardisierten T-Werten transformiert, wodurch die orientierende Einordnung des Einzelfalles in Bezug auf auffallende Abweichungen vom Durchschnitt ermöglicht wird. Bei T-Werten zwischen 40 und 60 liegt definitionsgemäß keine klinische Auffälligkeit vor. Bei T-Werten oberhalb von 60 liegt eine klinisch bedeutsame Auffälligkeit vor. Interne Konsistenzen fanden sich an einer Stichprobe von 529 niereninsuffizienten Patienten bei den neun Skalen;  $\alpha = 0,63$  und  $\alpha = 0,85$ . Die Retest-Reliabilität liegt nach einer Woche zwischen 0,73 und 0,92. Die kriterienbezogene Validität konnte für einzelne Skalen nachgewiesen werden (aus Franke, 1995).

## **2.4 Blutprobengewinnung und Serotoninbestimmung**

Das Untersuchungsmaterial wurde bei allen Patienten zu den genannten Zeitpunkten, jeweils vormittags zwischen 8 und 11 Uhr, im Rahmen einer Blutentnahme unter Standardbedingungen (Abnahme aus der Vena cubitalis, EDTA-Monovette, Sarstaedt-Entnahmesystem,) in der hepatologischen Ambulanz gewonnen und zur weiteren laborchemischen Analyse in das Labor

für klinische Neurobiologie, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité, (Prof. Uebelhack und Dr. Franke) weitergeleitet. Dort erfolgte unter Einhaltung des notwendigen Zeitfensters von bis zu 4 Stunden die weitere Verarbeitung der Blutproben. Durch Zentrifugieren bei niedrigen g-Zahlen (250 x g, 15 min.), wurde das thrombozytenreiche Plasma gewonnen. Dieses thrombozytenreiche Plasma war die Grundlage für alle weiteren analytischen Messungen. Die Thrombozytenzahl wurde mit Hilfe eines Cell Counters bestimmt. Die Messung der 5-HT-Konzentration erfolgte mittels HPLC (high performance liquid chromatography) mit UV-Detektion (Franke *et al.*, 2009). Die Konzentrationsangabe erfolgte in ng 5-HT/10<sup>9</sup> Thrombozyten. Die gesonderte Bestimmung der 5-HT-Aufnahme erfolgte radioenzymatisch mit <sup>14</sup>C-5-HT als Substrat bei einer physiologisch niedrigen Konzentration (Franke *et al.*, 2002). Die Aktivität der 5-HT-Aufnahme in den Thrombozyten wird in pmol <sup>14</sup>C-5-HT/10<sup>9</sup> Thrombozyten angegeben.

## 2.5 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden mit SPSS 16.0 durchgeführt. Für die Signifikanztests wurde eine beidseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% festgelegt. Bei fehlender Varianzgleichheit oder Abweichung von der Normalverteilung, wurden Gruppenvergleiche mit dem parameterfreien statistischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Veränderungen der verschiedenen psychiatrischen Skalen und der 5-HT-Parameter wurden mit dem zweiseitigen t-Test (mit t-verteilter Testprüfgröße) für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Sofern es sich um Daten mit ordinalem Skalenniveau handelte oder keine Normalverteilung vorlag, wurde dieses nicht-parametrische Verfahren angewendet. Häufigkeitsunterschiede der kategoriellen Daten zwischen den Gruppen wurden mit dem  $\chi^2$ -Test analysiert.

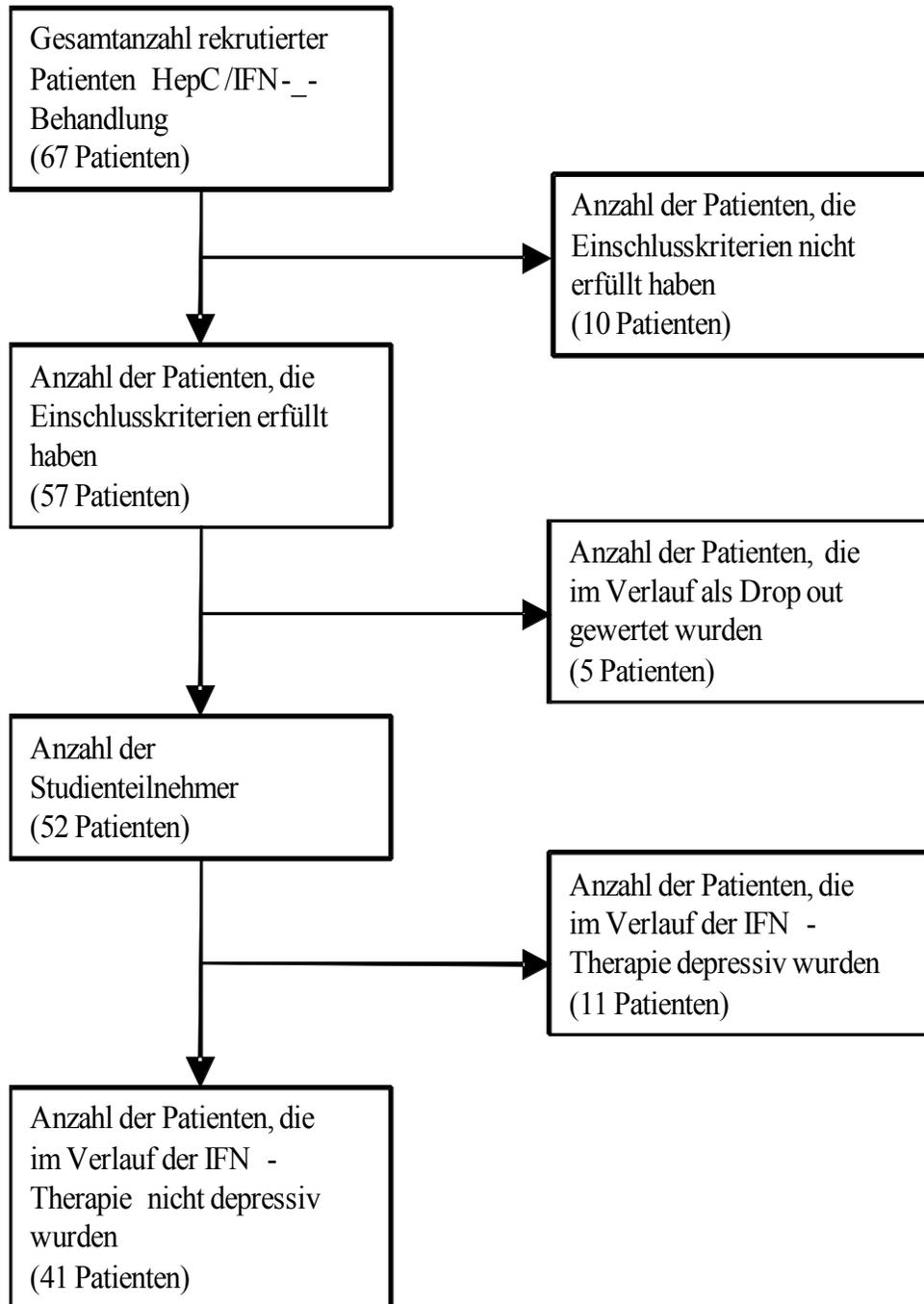
### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Studienpopulation zu Beginn der Rekrutierung und im Verlauf**

Von den insgesamt 67 Patienten erfüllten, wie in Abbildung 2 aufgeführt, insgesamt 8 Patienten nicht die Einschlusskriterien. Zwei Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie nach dem Erstgespräch ab. Die 8 nicht eingeschlossenen Patienten hatten bereits eine klinisch manifeste depressive Episode und/oder schwerwiegende somatische Erkrankungen. Von den Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, und damit in die Verlaufsbeobachtung aufgenommen werden konnten, schieden im weiteren Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie fünf Patienten auf Grund einer Therapieunverträglichkeit oder wegen einer Nonresponse, (definiert durch einen fehlenden Nachweis eines deutlichen Virenabfalls von 2 log-Einheiten, Nachweis mittels HCV-PCR nach 12 Therapiewochen) aus.

Keiner der Patienten, die aus Gründen einer Therapieunverträglichkeit oder einer Nonresponse aus der Verlaufsbeobachtung ausschieden, hatte bis zu diesem Zeitpunkt (bis Woche 12 nach Therapiebeginn) eine Depression, gemäß den Kriterien des DSM-IV/ICD-10 entwickelt. Jene 11 Studienteilnehmer, die unter der Therapie mit Interferon eine klinisch manifeste Depression entwickelten, wurden zum Zeitpunkt des Auftretens einer Depression aus der Verlaufsbeobachtung herausgenommen.

Abb. 2: Flowchart der Hepatitis-C-Studienpopulation mit Verlaufsfallzahlen.



### 3.1.1 Demografische Angaben der verschiedenen Studienpopulationen

Insgesamt waren, wie in Tabelle 5 aufgeführt, 28 Patienten, die an einer Hepatitis C erkrankt waren, weiblichen Geschlechts und 24 männlich. 11 der mit IFN- $\alpha$  behandelten Patienten entwickelten eine Depression, davon waren 7 Patienten (63,6%) männlich und 4 Patienten (36,4%) weiblich. In der Vergleichsgruppe (nicht medikamentös therapierte Depressive) bestand ein annähernd umgekehrtes Verhältnis der Geschlechterverteilung; 21 Patienten (36,2%) waren männlich und 37 Patienten (63,7) weiblich. Die Vergleichsgruppe der gesunden Probanden bestand aus 45 Männern und 82 Frauen. Die Altersverteilung der Stichproben ist in der Tabelle 5 dargestellt.

*Tab. 5: Übersicht der demografischen Daten aller Studienteilnehmer und der Vergleichsgruppen, unterteilt nach Geschlecht und Alter mit Standardabweichungen*

Gruppe	Geschlecht				Alter	
	männlich		weiblich		männlich	weiblich
	Anzahl	Anzahl in Prozent	Anzahl	Anzahl in Prozent	Mittelwert	Mittelwert
<b>IFN-nicht Depressive</b>	17	41,5%	24	58,5%	47 $\pm$ 2	43 $\pm$ 2
<b>IFN-Depressive</b>	7	63,6%	4	36,4%	50 $\pm$ 2	49 $\pm$ 7
<b>Gesunde Probanden</b>	45	35,4%	82	64,6%	35 $\pm$ 2	36 $\pm$ 2
<b>Unbehandelte depressive Patienten</b>	21	36,2%	37	63,8%	35 $\pm$ 4	43 $\pm$ 2

### 3.1.2 Allgemeine Laborparameter der Patientenstichprobe

Bei fast allen Patienten lagen zur Baseline und im Verlauf der Therapie Laborwerte vor (Blutbild und Leberenzyme). Ein besonderes Augenmerk lag auf der Thrombozytenanzahl im Blut, da diese eine wesentliche Kenngröße für die Beurteilung der serotonergen Parameter im Verlauf der INF- $\alpha$ -Behandlung ist. Bereits vor der IFN- $\alpha$ -Therapie (Zeitpunkt T1) zeigten 7 Männer (30,4%) und 6 Frauen (22,2%) Thrombozytenzahlen unterhalb des Referenzbereiches ( $150-400 \times 10^9/L$ ). Deshalb wurden zwei Patientengruppen mit erniedrigter (Gruppe A) und normaler (Gruppe B) T1-Thrombozytenzahl gebildet und weitere Analysen zu Routine-Laborwerten durchgeführt (Tab. 6). Dabei fiel eine erhebliche Variabilität der Enzymwerte auf, die sowohl im Referenzbereich als auch stark erhöht waren. Im Vergleich Gruppe A gegen Gruppe B zeigten nur die Männer signifikante Unterschiede. Männer mit erniedrigten Thrombozytenzahlen hatten signifikant höhere Medianwerte für GPT, GOT und gGT im Vergleich zur Gruppe B (Tab. 6). Bei Frauen mit erniedrigten Thrombozytenzahlen gab es nur eine statistische Tendenz zu einem höheren Medianwert bei der alkalischen Phosphatase. In der Gruppe A gab es auch signifikante geschlechtspezifische Unterschiede für die Aktivität der GPT ( $p = 0,025$ ) und GOT ( $p = 0,032$ ). Männer hatten im Durchschnitt höhere Aktivitäten der GPT, GOT und gGT als Frauen. In der Gruppe B gab es diesbezüglich keine Unterschiede.

Tab. 6: Laborparameter zum Zeitpunkt T1 der Patientengruppen unterteilt nach Geschlecht und Thrombozytenzahl

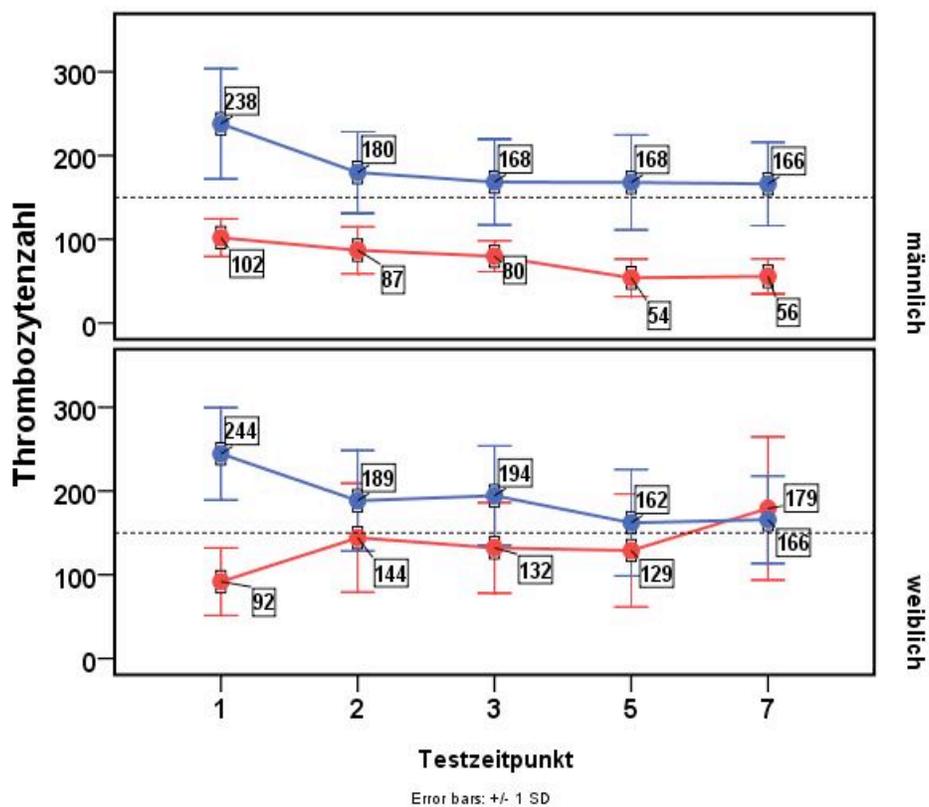
	<b>Thrombozyten</b> (x 10 <sup>9</sup> /L)	<b>GPT</b>	<b>GOT</b>	<b>gGT</b>	<b>Alk. Phosphatase</b>	<b>Leukozyten</b>
<b>Männer</b>						
Gruppe A (n = 7)	91 (72-132)	187* (26-541)	103* (28-346)	170* (38-224)	71,5 (61-129)	4,74 (3,57-8,0)
Gruppe B (n = 16)	240 (158-340)	72 (27-150)	50 (25-233)	53 (12-120)	64 (31-88)	6,75 (3,22-10,49)
<b>Frauen</b>						
Gruppe A (n = 6)	99 (29-138)	62 (37-76)	61,5 (32-84)	57,5 (15-320)	73 (62-117)	5,65 (2,44-7,07)
Gruppe B (n = 22)	252 (183-350)	48,5 (24-255)	39 (25-139)	38 (9-194)	59 (17-90)	5,78 (3,36-8,09)

Gruppe A = Thrombozyten <150 x 10<sup>9</sup>/L; Gruppe B = Thrombozyten ≥150 x 10<sup>9</sup>/L. Angegeben sind Medianwerte und die Spannbreite in Klammern. \*Signifikante Unterschiede zwischen Gruppe A und B nur bei Männern (Mann-Whitney-U-Test): GPT (z = -2,414, p = 0,016), GOT (z = -2,874, p = 0,004), gGT (z = -2,537, p = 0,011). Bei Frauen zeigte die alkalische Phosphatase eine Tendenz zum statistisch signifikanten Unterschied (z = -1,972, p = 0,051).

Weiterhin wurde die Änderung der Thrombozytenzahlen von T1 zu T7 im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Behandlung analysiert und die Gruppen A und B miteinander verglichen. Wie die Abb. 3 zeigt, kam es unter IFN- $\alpha$  zu einem Abfall der Thrombozytenzahl, der bei Patienten mit normalen Ausgangswerten im Durchschnitt 24% (Männer) bis 22% (Frauen) zum Zeitpunkt T2 (nach 2 Wochen der Therapie) beträgt. Im Therapieverlauf gab es einen weiteren Abfall zu T3, danach

stabilisierten sich die Thrombozytenzahlen auf einem relativ niedrigen Niveau. Auch bei den Männern der Gruppe A kam es unter IFN- $\alpha$  zu einer weiteren Reduktion der ohnehin niedrigen Thrombozytenzahlen, so dass bei T5 und T7 Thrombozytenzahlen beobachtet wurden, die einer Thrombozytopenie ( $<50 \times 10^9/L$ ) entsprechen. Frauen der Gruppe A zeigten dagegen im Durchschnitt keinen weiteren Abfall der Thrombozytenzahlen unter IFN- $\alpha$ , sondern leichte Anstiege (Abb.3).

Abb. 3: Thrombozytenzahlen im Blut im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie bei männlichen und weiblichen Patienten in Abhängigkeit von den Ausgangswerten

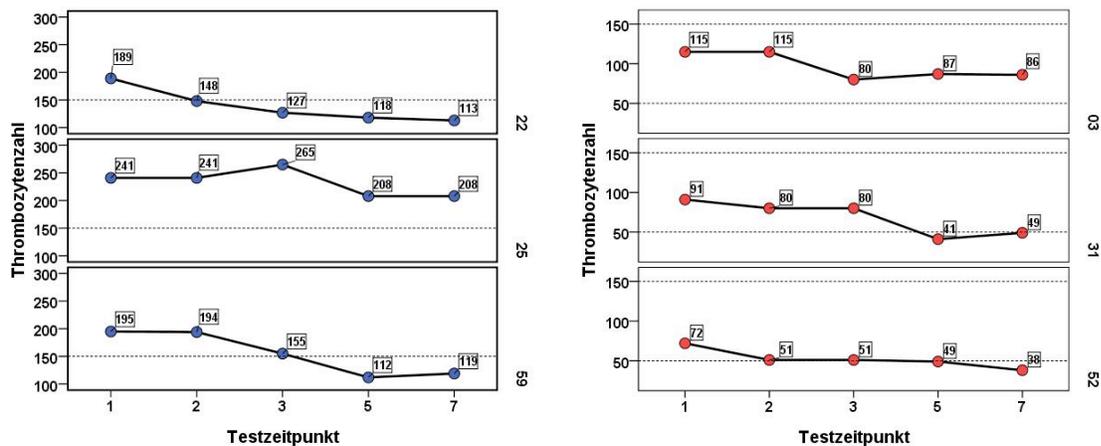


Thrombozytenzahl  $\times 10^9/L$ , rote Linien: Gruppe A (T1 erniedrigte Thrombozytenzahl, 7 Männer/6 Frauen) Blaue Linien: Gruppe B (T1 Thrombozytenzahl im Referenzbereich, 16 Männer/22 Frauen). Durch Therapieabbrüche oder unvollständige Datensätze nimmt die Fallzahl von T1 zu T7 ab.

Beispiele für individuelle Thrombozyten-Verläufe bei männlichen Patienten mit vollständigen Datensätzen zeigt die Abbildung 4. Eine Reduktion der Thrombozytenzahl nach 20 Wochen der

Therapie (T7) um 40 bis 47% des normalen Ausgangswertes (Gruppe B) trat im Einzelfall auf, es wurden jedoch nie Werte unter  $50 \times 10^9/L$  beobachtet. Bei den Patienten mit bereits vor Therapiebeginn erniedrigten Thrombozytenzahlen (Gruppe A), war ein Abfall auf Werte unter  $50 \times 10^9/L$  zu sehen (Abb. 4).

Abb. 4: Individuelle Verläufe der Thrombozytenzahlen bei männlichen Patienten mit normalen und erniedrigten Ausgangswerten



Thrombozytenzahl:  $\times 10^9/L$ , Links (blau): Beispiele aus der Gruppe B (T1 Thrombozytenzahl im Referenzbereich), Rechts (rot): Beispiele aus der Gruppe A (T1 Thrombozytenzahl erniedrigt), Randständige Zahlen rechts = Patientenverschlüsselung

### 3.2 Periphere serotonerge Parameter

#### 3.2.1 Vergleich zwischen gesunder Kontrollgruppe und HCV-Patienten

Zunächst wurde die mittlere 5-HT-Aufnahmeaktivität und 5-HT-Konzentration in der Gesamtgruppe der HCV-Patienten vor der  $INF-\alpha$ -Behandlung mit einer gesunden Kontrollgruppe, die bezüglich Geschlecht und Altersverteilung der Patientengruppe angepasst wurde, verglichen. Wie die Tab. 7 zeigt, waren beide Parameter signifikant höher in der Patientengruppe. Gleichzeitig konnte auch eine signifikant höhere Variabilität der 5-HT-Konzentration bei den Patienten festgestellt werden (Levene-Test:  $F = 14,218$ ,  $p < 0,001$ ), die sich auch in der höheren Standardabweichung des Mittelwertes widerspiegelt (Tab. 7).

Tab. 7: Thrombozytäre serotonerge Parameter bei HCV-Patienten vor der IFN- $\alpha$ -Therapie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe

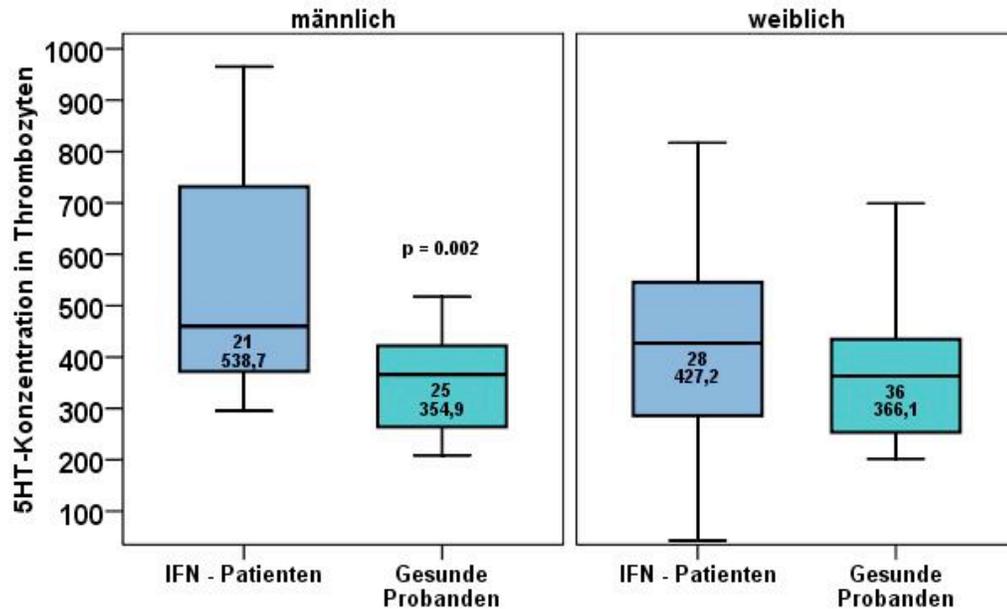
	<b>Patienten (Baseline)</b> n = 52	<b>Gesunde Kontrollen</b> n = 61
<b>Alter</b> (Jahre)	45,4 $\pm$ 11,9	45,0 $\pm$ 13,7
<b>5-HT-Aufnahme</b> (pmol/10 <sup>9</sup> Thr. x 5 min)	61,0 $\pm$ 16,6 <sup>1)</sup>	53,3 $\pm$ 10,9
<b>5-HT-Konzentration</b> (ng/10 <sup>9</sup> Thr.)	474,9 $\pm$ 209,5 <sup>2)</sup>	361,5 $\pm$ 112,4

Gruppenvergleiche wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests aufgrund fehlender Varianzgleichheit oder Abweichung von der Normalverteilung durchgeführt: 1)  $z = -2,454$ ,  $p = 0,014$  vs. Kontrolle und 2)  $z = -3.254$ ,  $p = 0,001$  vs. Kontrolle

### 3.2.2 Beitrag des Geschlechts und Alters zur Variabilität der Werte

Eine getrennte Datenanalyse für Männer und Frauen zeigte, dass es auch geschlechtsspezifische Effekte gab. So hatte nur die männliche Patientengruppe signifikant höhere 5-HT-Konzentrationen im Vergleich zur männlichen Kontrollgruppe, bei Frauen war der Unterschied nicht signifikant (Abb. 5). Sowohl männliche als auch weibliche Patienten wiesen eine signifikant höhere Variabilität der 5-HT-Konzentration im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollen auf (Männer:  $F = 19,277$ ,  $p < 0,001$ ; Frauen:  $F = 4,207$ ,  $p = 0,044$ ). Bei gesunden Männern und Frauen war die mittlere 5-HT-Konzentration sehr ähnlich (Abb. 5).

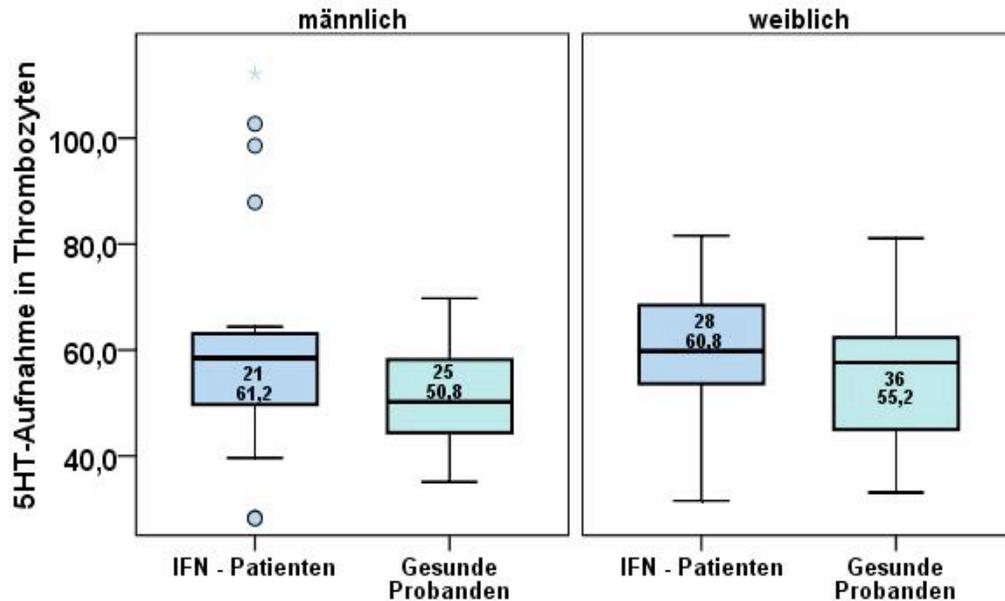
Abb. 5: Boxplots für die thrombozytäre 5-HT-Konzentration bei Patienten vor der IFN- $\alpha$ -Therapie und gesunden Probanden getrennt nach dem Geschlecht



5-HT-Konzentration in  $\text{ng}/10^9$  Thr. In den Boxen werden Anzahl der Fälle und die Mittelwerte angezeigt. Gruppenvergleiche (Mann-Whitney-U-Test): signifikante Unterschiede nur bei den Männern, Signifikanzniveau im Boxplot angegeben

Bei der 5-HT-Aufnahmeaktivität ergaben sich bei der geschlechtsgetrennten Betrachtung der Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Wie die Boxplotdarstellung (Abb. 6) zeigt, traten in der männlichen Patientengruppe Extremwerte in der 5-HT-Aufnahmeaktivität auf, die auch die signifikant höhere Wertevariabilität im Vergleich zu gesunden Männern erklärt (Levene Test:  $F = 4,693$ ,  $p = 0,036$ ).

Abb. 6: Boxplots für die 5-HT-Aufnahmeaktivität bei Patienten vor der IFN- $\alpha$ -Therapie und gesunden Kontrollgruppen getrennt nach dem Geschlecht



5-HT-Aufnahmeaktivität in  $\text{pmol}/10^9 \text{ Thr.} \times 5 \text{ min}$ . In den Boxen werden Anzahl der Fälle und die Mittelwerte angezeigt. Gruppenvergleiche (Mann-Whitney-U-Test): keine signifikanten Unterschiede. Bei gesunden Männern und Frauen war die mittlere 5-HT-Aufnahmeaktivität sehr ähnlich. Dargestellte Extremwerte der männlichen IFN- $\alpha$ -Patienten stellen keine Ausreißer dar, da innerhalb der Standardabweichung ( $\leq 2,5 \text{ SD}$ ).

Im nächsten Schritt wurde geprüft, ob die Ergebnisse der serotonergen Parameter möglicherweise durch eine Altersabhängigkeit beeinflusst werden. Aus diesem Grunde wurden die Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet. In der Patientengruppe (gesamt, Männer, Frauen) hatte das Alter keinen Effekt auf die 5-HT-Aufnahme oder 5-HT-Konzentration. In der gesunden Kontrollgruppe zeigten nur die Frauen eine Tendenz zur schwachen Altersabhängigkeit in der 5-HT-Konzentration ( $n = 36$ ,  $\rho = -0,325$ ,  $p = 0,053$ ), während es bei männlichen Kontrollen eine schwach negative, jedoch signifikante Korrelation mit der 5-HT-Aufnahmeaktivität gab ( $n = 25$ ,  $\rho = -0,430$ ,  $p = 0,032$ ). Dennoch konnte in vertiefenden statistischen Analysen festgestellt werden, dass das Alter die vorliegenden Ergebnisse im Vergleich Patienten vs. Gesunde nicht beeinflusst (Ergebnisse werden nicht gezeigt.)

### 3.2.3 Einfluss der Thrombozytenzahl im Blut auf serotonerge Parameter

Da bei einigen Patienten bereits vor der IFN- $\alpha$ -Behandlung sehr niedrige Thrombozytenzahlen auftraten, wurde geprüft, ob die thrombozytäre 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahmeaktivität zum Zeitpunkt T1 von der Anzahl der im Blut zirkulierenden Thrombozyten beeinflusst wird. Bei dieser Frage war besonders die männliche Patientengruppe interessant, da ihre mittlere thrombozytäre 5-HT-Konzentration signifikant höher war, als die der männlichen Kontrollgruppe (Abb. 5). Die Tabelle 8 fasst die untersuchten Parameter für männliche Patienten, unterteilt in Gruppe A und B, zusammen und zum Vergleich werden auch die Daten gesunder Männer aufgeführt. Demnach haben männliche Patienten mit erniedrigten Thrombozytenzahlen im Durchschnitt signifikant höhere 5-HT-Aufnahmeaktivitäten im Vergleich zu gesunden Männern ( $z = -2,302$ ,  $p = 0,021$ ) und auch im Vergleich zu Patienten der Gruppe B ( $z = -2,299$ ,  $p = 0,022$ ).

Die thrombozytäre 5-HT-Konzentration war ebenfalls signifikant höher im Vergleich zu gesunden Männern ( $z = -2,850$ ,  $p = 0,004$ ), jedoch nicht im Vergleich zu Patienten der Gruppe B ( $z = -1,704$ ,  $p = 0,088$ ). Männer der Gruppe B zeigten nur für die thrombozytäre 5-HT-Konzentration eine Tendenz zur höheren Werten im Vergleich zu gesunden Männern ( $z = -1,923$ ,  $p = 0,056$ ). Wenn man davon ausgeht, dass die Menge des Serotonins, das sich in der Zirkulation befindet, zu 90-95% an Thrombozyten gebunden ist, dann kann aus der 5-HT-Konzentration pro  $10^9$  Thrombozyten und der Thrombozytenzahl pro Liter Blut, diese Menge berechnet werden (Tab. 8). Dieser Parameter zeigte ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen männlichen Patienten mit erniedrigten und normalen Thrombozytenzahlen, wobei erwartungsgemäß die Gruppe A signifikant weniger 5-HT in der Zirkulation hatte ( $z = -2,258$ ,  $p = 0,024$ ).

Tab. 8: Vergleich der thrombozytären serotonergen Parameter bei männlichen Patienten mit niedrigen und normalen Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt T1

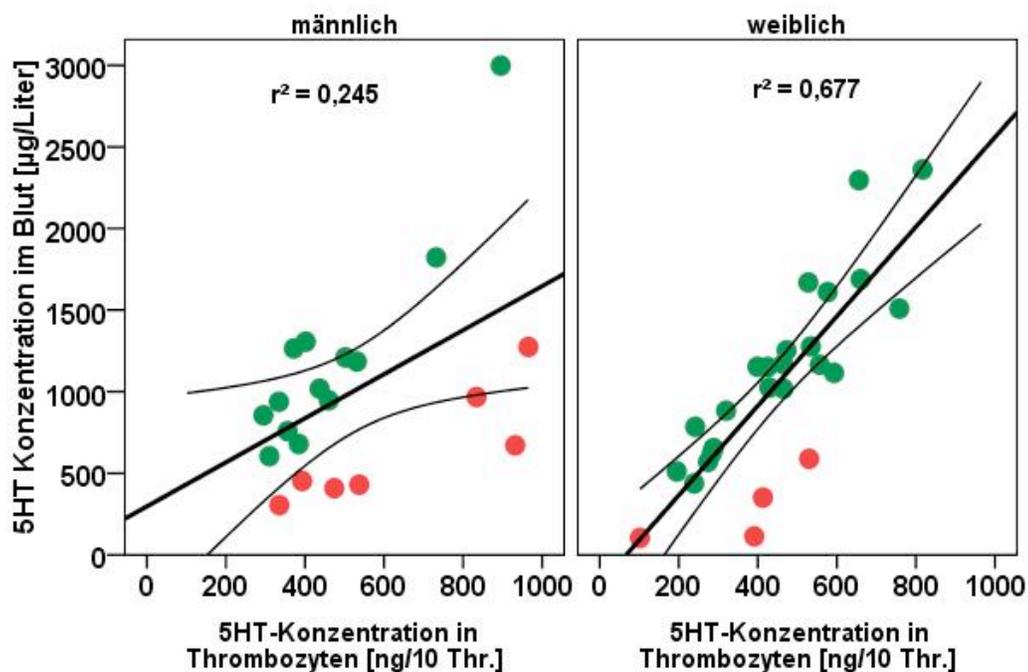
	<b>Männer Gruppe A</b> (n = 7)	<b>Männer Gruppe B</b> (n = 13)	<b>Gesunde Männer</b> (n = 25)
<b>Thrombozytenzahl</b> (x10 <sup>9</sup> /Liter Blut)	92,6 ± 27,8 (72-132)	253,3 ± 47,9 (158-350)	-
<b>5-HT-Aufnahme</b> (pmol <sup>14</sup> C-5HT/10 <sup>9</sup> Thr. x 5 min)	78,2 ± 30,2 (28,3-112,2)	52,1 ± 10,4 (28,2-64,1)	50,7 ± 10,3 (35,1-69,8)
<b>5-HT-Konzentration</b> ng/10 <sup>9</sup> Thr./ µg/Liter Blut	638,5 ± 264,8 (335-965) 643,7 ± 354,9 (304,8-1273,8)	462,4 ± 171,2 (295-895) 1199,1 ± 628,5* (604,5-2998,2)	354,9 ± 87,8 (209-517) -

Kruskal-Wallis-Test für 3 Gruppen: signifikante Unterschiede für die 5-HT-Aufnahmeaktivität ( $\chi^2 = 6,378$ , df = 2, p = 0,041) und für die 5-HT-Konzentration in Thrombozyten ( $\chi^2 = 10,218$ , df = 2, p = 0,006), \* p = 0,024 vs. Gruppe A (Mann-Whitney-U-Test)

Bei den weiblichen Patienten konnten solche Vergleiche auf Grund der kleinen Fallzahl in der Gruppe A (n = 4, nach Ausschluss einer Patientin) nur für Frauen mit normalen Thrombozytenzahlen (n = 35) versus gesunde Frauen (n = 37) durchgeführt werden. Diese Vergleiche zeigen, dass die thrombozytäre 5-HT-Konzentration (462,6 ± 173,6 vs. 364,4 ± 126,3 ng/10<sup>9</sup> Thr. z = -2,187, p = 0,029) signifikant höher war, und dass bei der 5-HT-Aufnahmeaktivität (61,0 ± 10,6 vs. 55,0 ± 11,0 pmol <sup>14</sup>C-5-HT/10<sup>9</sup> Thr. x 5 min, z = -1,944, p = 0,052) ein statistischer Trend bestand. Bezüglich der 5-HT-Konzentration im Blut war der Mittelwert (1178,2 ± 521,3 µg/Liter) vergleichbar mit männlichen Patienten der Gruppe B (1199,1 ± 628,5 µg/Liter). Die Abbildung 7 zeigt den Zusammenhang zwischen der 5-HT-Konzentration im Blut und Thrombozyten, für männliche und weibliche Patienten getrennt.

Wie durch  $r^2$  angezeigt wird, lassen sich in der Gruppe weiblicher Patienten 67,7% der Varianz durch die thrombozytäre 5-HT-Konzentration erklären, bei den Männern sind es nur 24,5%. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass in der männlichen Gruppe der Patientenanteil mit erniedrigten Thrombozytenwerten höher war. Gerade diese Patienten fallen aus dem 95%-igen Konfidenzintervall der Regressionsgeraden heraus.

Abb. 7: 5-HT-Konzentration im Blut als Funktion der thrombozytären 5-HT-Konzentration bei männlichen und weiblichen Patienten



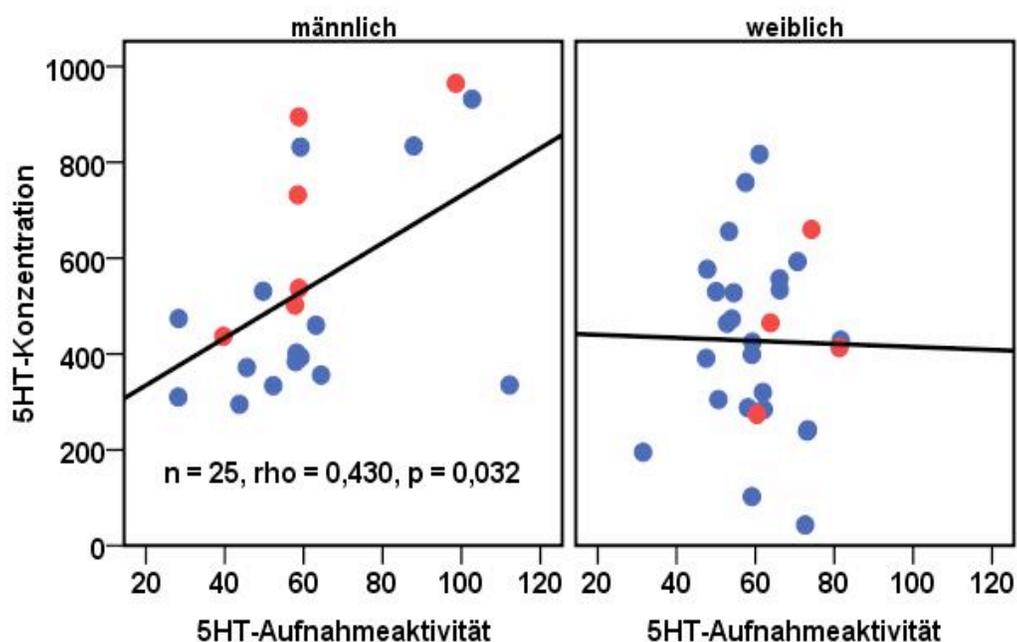
Grüne Punkte = Thrombozytenzahl im Normbereich, rote Punkte = Thrombozytenzahl erniedrigt, Regressionsgerade mit 95%-igem Konfidenzintervall

### 3.2.4 Beziehung zwischen der 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahmeaktivität in Thrombozyten

Ein weiterer wesentlicher Aspekt, der in der IFN- $\alpha$ -Therapie eine Rolle spielen könnte, war die Frage nach der Beziehung zwischen der thrombozytären 5-HT-Konzentration und der 5-HT-Aufnahmeaktivität. In der gesunden Kontrollgruppe (gesamt, Männer, Frauen) gab es zwischen

den beiden Parametern nur schwache und nicht signifikante Korrelationen. Nur bei den Männern mit Hepatitis C konnte dagegen eine signifikante Beziehung zwischen der Aufnahmeaktivität und der 5-HT-Konzentration gefunden werden (Abb. 8). Dieser Zusammenhang wird entscheidend durch 4 Patienten mit hohen Aufnahmeaktivitäten bei erniedrigter Thrombozytenzahl vermittelt.

Abb. 8: Korrelation zwischen der 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahmeaktivität bei HCV-Patienten vor der IFN- $\alpha$ -Behandlung



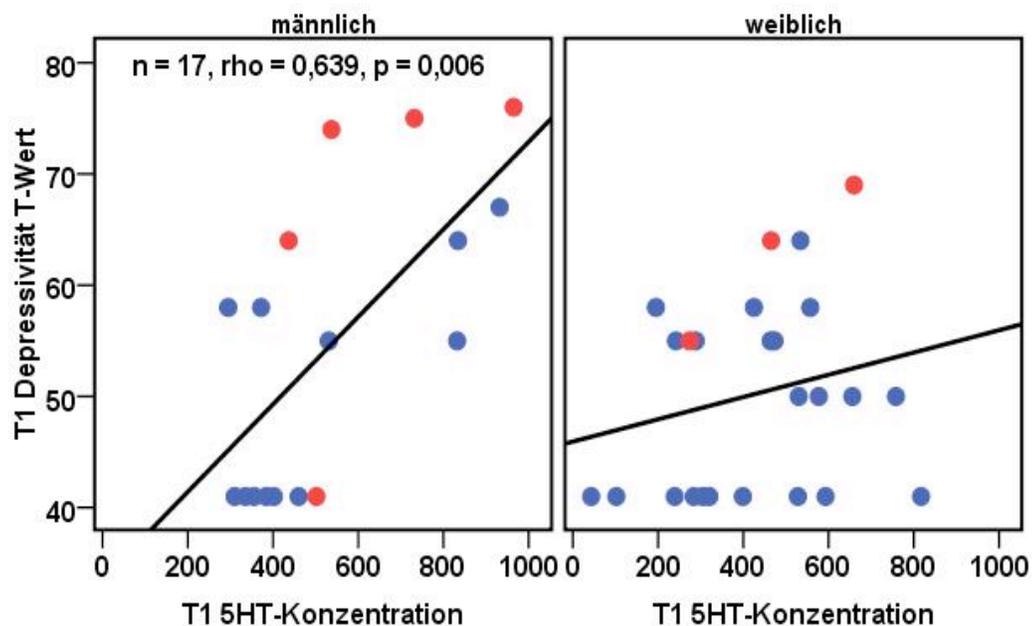
Rote Punkte: Patienten, bei denen unter IFN- $\alpha$  eine Depression diagnostiziert wurde; die 4 männlichen Patienten mit den höchsten Werten der 5-HT-Aufnahmeaktivität (>80) hatten erniedrigte Thrombozytenzahlen im Blut.

### 3.2.5 Beziehung zwischen serotonergen Parametern und der Depressivität vor der IFN- $\alpha$ -Behandlung

Da unter der IFN- $\alpha$ -Behandlung depressive Symptome von klinischer Relevanz entstehen können, die möglicherweise einen Zusammenhang mit Störungen im serotonergen System aufweisen, wurde im nächsten Schritt geprüft, ob die Subskala ‚Depressivität‘ des

Selbstbewertungsfragebogens BSI und die thrombozytären Parameter bereits vor der IFN- $\alpha$ -Therapie in Beziehung zu einander stehen. Vollständige Datensätze für diese Analyse lieferten 17 der 24 männlichen Patienten und 25 der 28 weiblichen Patienten. Nur in der Gruppe der männlichen Patienten korrelierten die T-Werte der Skala ‚Depressivität‘ vor der IFN- $\alpha$ -Behandlung (Zeitpunkt T1) und die entsprechende zu diesem Zeitpunkt gemessene thrombozytären 5-HT-Konzentration, positiv signifikant miteinander (Abb. 9). Wie die Abb. 9 zeigt, wiesen zum Zeitpunkt T1 bereits 6 Männer höhere T-Werte im subklinischen ( $T > 60$ ) oder klinischem Bereich ( $T > 70$ ) auf, bei 4 davon wurde im Verlauf der Behandlung eine Depression diagnostiziert.

Abb. 9: Beziehung zwischen der BSI-Skala ‚Depressivität‘ und der thrombozytären 5-HT-Konzentration bei Hepatitis-C-Patienten vor der IFN- $\alpha$ -Behandlung



Rote Punkte: Patienten, bei denen unter IFN- $\alpha$  eine Depression diagnostiziert wurde

### 3.2.6 Serotonerge Parameter im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie

#### 3.2.6.1 Thrombozytäre 5-HT-Aufnahme

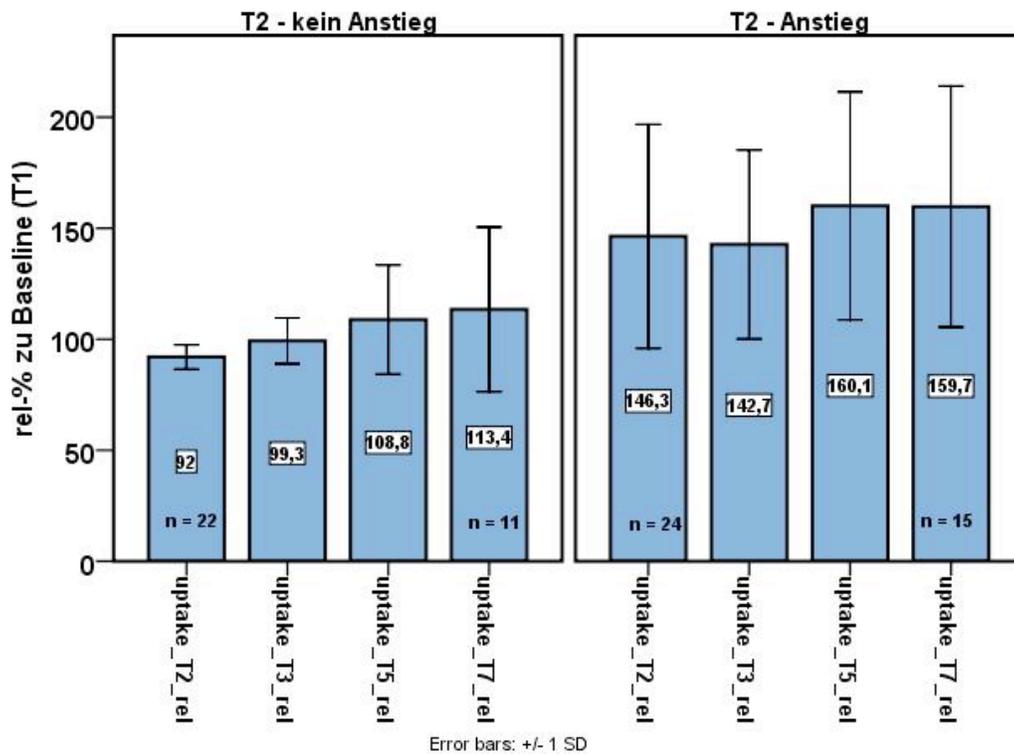
Die Verläufe des Parameters 5-HT-Aufnahmeaktivität von T1 bis T7 waren individuell sehr unterschiedlich. Hierbei war zu erkennen, dass einige Patienten mit erheblichen Anstiegen der thrombozytären 5-HT-Aufnahmeaktivität unter IFN- $\alpha$  reagierten und andere nicht. Deshalb wurden zunächst die relativen prozentualen Veränderungen zur Baseline (T1 = 100%) berechnet und 2 Gruppen gebildet. Gruppe 1 zeigte keinen Anstieg der 5-HT-Aufnahmeaktivität zum Zeitpunkt T2 ( $\leq 100\%$ ) und Gruppe 2 wies einen Anstieg der 5-HT-Aufnahmeaktivität zum Zeitpunkt T2 ( $>100\%$ ) auf. Diese beiden Gruppen zeigten im Vergleich bereits zum Zeitpunkt T1 einen signifikanten Unterschied in der 5-HT-Aufnahmeaktivität ( $68,7 \pm 17,1$  vs.  $54,1 \pm 13,7$  pmol  $^{14}\text{C}$ -5-HT/ $10^9$  Thr. x 5 min,  $z = -3,101$ ,  $p = 0,002$ ). D.h. Patienten ohne Anstieg der 5-HT-Aufnahmeaktivität im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Behandlung hatten im Baseline erhöhte Aufnahmeaktivitäten. 7 der 10 HCV-Patienten, bei denen es Ausgangswerte für die 5-HT-Aufnahmeaktivität gab, und die später die Diagnose einer IFN- $\alpha$ -induzierten Depression erhielten, befanden sich in Gruppe 1.

Die Abb. 10 macht deutlich, dass in der Gruppe 1 (12 Männer/10 Frauen) im Durchschnitt nur minimale Veränderungen der 5-HT-Aufnahme in den ersten 4 Wochen der Behandlung (T2 und T3) stattgefunden haben. Im weiteren Verlauf der Behandlung (T5 und T7, Woche 12 und 20) konnte in dieser Gruppe eine höhere Variabilität der Messwerte beobachtet werden, so dass rechnerisch ein leichter Anstieg der 5-HT-Aufnahmeaktivität um ca. 9% bis 13% gegenüber dem Ausgangswert herauskam. Hier ist jedoch zu bemerken, dass zum Zeitpunkt T7 nur noch bei 11 der ursprünglich 22 Patienten dieser Parameter bestimmt werden konnte. Komplette Datensätze von T1 bis T7 lagen nur für 8 Patienten vor.

Ein ganz anderes Bild ergab sich für die Gruppe 2 (8 Männer/16 Frauen). Bereits zum Zeitpunkt T2 gab es hier einen deutlichen Anstieg der mittleren 5-HT-Aufnahmeaktivität um etwa 46% gegenüber dem Ausgangswert, eine leichte weitere Steigerung war auch bei T5 und T7 zu beobachten. Auch in dieser Gruppe hatten nur noch 15 von 24 Patienten Messwerte für den

Zeitpunkt T7 geliefert, komplette Datensätze lagen bei 11 Patienten vor. Die Verläufe der 5-HT-Aufnahmeaktivität unter IFN- $\alpha$  entsprachen bei 60% der Männer und nur bei 38,7% der Frauen der Gruppe 1. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (2 x 2 Kreuztabelle,  $\chi^2 = 2,102$ ; df = 1; p = 0,147). Schließt man Patienten mit erniedrigter Thrombozytenzahl im Baseline aus, so ändert sich das Verlaufsbild der 5-HT-Aufnahmeaktivität nur unwesentlich. D.h. unanhängig von der Thrombozytenzahl vor der IFN- $\alpha$ -Behandlung bleibt das Verhalten der 5-HT-Aufnahmeaktivität im Verlauf der Therapie uneinheitlich.

Abb. 10: Verhalten der thrombozytären 5-HT-Aufnahmeaktivität im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Behandlung

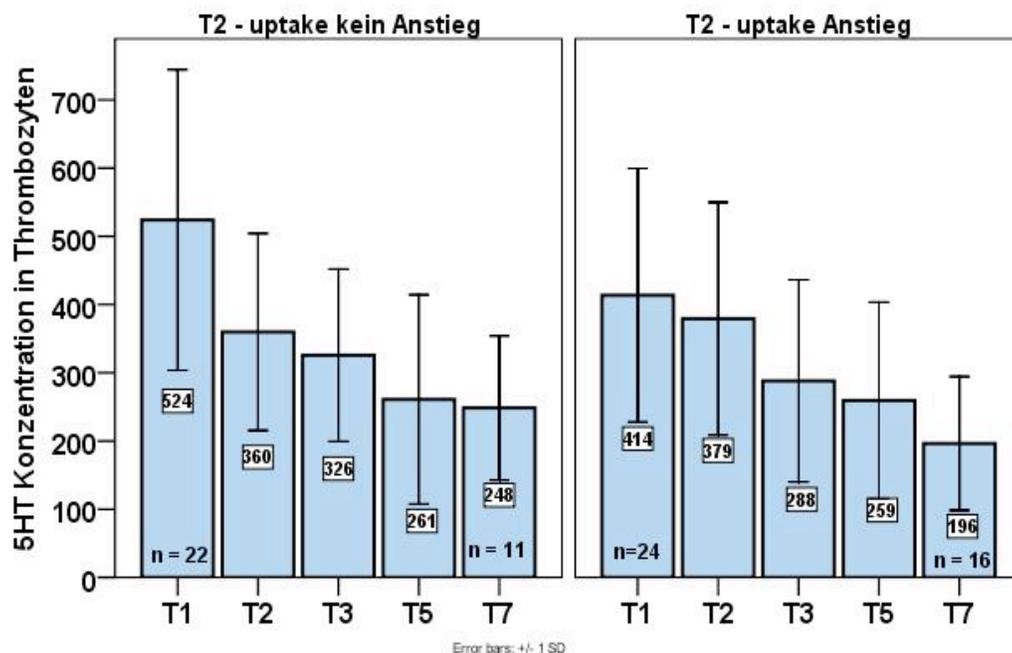


Die Patienten wurden in 2 Gruppen, mit und ohne Anstieg der 5-HT-Aufnahmeaktivität zum Zeitpunkt T2 relativ zur Baseline (T1 = 100%), unterteilt.

### 3.2.6.2 Thrombozytäre 5-HT-Konzentration

Unabhängig davon, ob im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Behandlung die 5-HT-Aufnahmeaktivität zum Zeitpunkt T2 einen Anstieg zeigte oder nicht, wurde bei allen Patienten ein mehr oder weniger starker Abfall der thrombozytären 5-HT-Konzentration beobachtet (Abb.11). Der prozentuale Abfall zu T2 war stärker in der Gruppe 1 (kein Anstieg der 5-HT-Aufnahme) als in der Gruppe 2 (Anstieg der 5-HT-Aufnahme). Auf Grund der hohen Variabilität der Werte war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

Abb. 11: Verhalten der thrombozytären 5-HT-Konzentration im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Behandlung in Patientengruppen mit und ohne Anstieg der 5-HT-Aufnahmeaktivität



Linke Abbildung: Gruppe 1 (kein Anstieg der 5-HT-Aufnahme) n = 22 (10 Männer/12 Frauen), Rechte Abbildung: Gruppe 2 (Anstieg der 5-HT-Aufnahme) n = 24 (8 Männer/16 Frauen)

### 3.3 Vergleich Patienten mit und ohne IFN- $\alpha$ -induzierter Depression

#### 3.3.1 Serotonerge Parameter im Baseline

Unter der IFN- $\alpha$ -Behandlung entwickelten 11 Patienten (7 Männer/4 Frauen) eine klinisch relevante Depression (IFN-Dep<sup>+</sup>). Um zu prüfen, ob diese Patienten sich bereits in ihren Baseline-Werten von den anderen HCV-Patienten ohne Depression (IFN-Dep<sup>-</sup>) unterschieden, wurden beide Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich, dass in der IFN-Dep<sup>+</sup> Gruppe die 5-HT-Konzentration höher lag als in der IFN-Dep<sup>-</sup> Gruppe ( $588.0 \pm 220,9$  vs.  $445,9 \pm 199,0$  ng/10<sup>9</sup> Thr.). Der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ( $z = -1,910$ ,  $p = 0,056$ ). Um den Effekt der niedrigen Thrombozytenzahl auf die serotonergen Parameter herauszutrennen, wurde dieser Vergleich nur für Patienten mit Thrombozytenzahlen im Referenzbereich durchgeführt (Tab. 9). Da die Stichprobe der Patienten mit IFN- $\alpha$ -induzierter Depression sehr klein war ( $n = 7$ ), ergaben sich im Vergleich mit 28 HCV-Patienten ohne IFN- $\alpha$ -Depression keine signifikanten Unterschiede, obwohl die mittlere 5-HT-Konzentration deutlich höher lag als in der IFN-Dep<sup>-</sup> Gruppe.

Im Vergleich mit psychiatrischen Patienten, die auf Grund einer Major Depression (ICD10: F32.X) in der Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik stationär aufgenommen, aber noch nicht medikamentös behandelt wurden, ergaben sich weder für die IFN-Dep<sup>-</sup> noch für die IFN-Dep<sup>+</sup> Patienten signifikante Unterschiede (Tab. 9).

Tab. 9: Vergleich der serotonergen Baseline-Parameter bei Patienten mit und ohne IFN- $\alpha$ -induzierter Depression und Thrombozytenzahlen im Normbereich sowie psychiatrischen Patienten mit Major Depression

	<b>HCV-Patienten ohne IFN-<math>\alpha</math>-Depression</b> n = 28	<b>HCV-Patienten mit IFN-<math>\alpha</math>-Depression</b> n = 7	<b>Patienten mit Major Depression</b> n = 56
<b>Alter</b> (Jahre)	44,4 $\pm$ 12,9	46,4 $\pm$ 8,1	42,4 $\pm$ 13,9
<b>5-HT-Aufnahme</b> (pmol <sup>14</sup> C-5- HT/10 <sup>9</sup> Thr. x 5 min)	57,4 $\pm$ 11,6	59,0 $\pm$ 16,7	53,9 $\pm$ 11,3
<b>5-HT- Konzentration</b> (ng/10 <sup>9</sup> Thr.)	436,5 $\pm$ 154,1	566,4 $\pm$ 208,5	485,5 $\pm$ 161,0
<b>BSI-Depressivität</b> (T-Wert)	47,7 $\pm$ 7,7	62,1 $\pm$ 12,6*	-

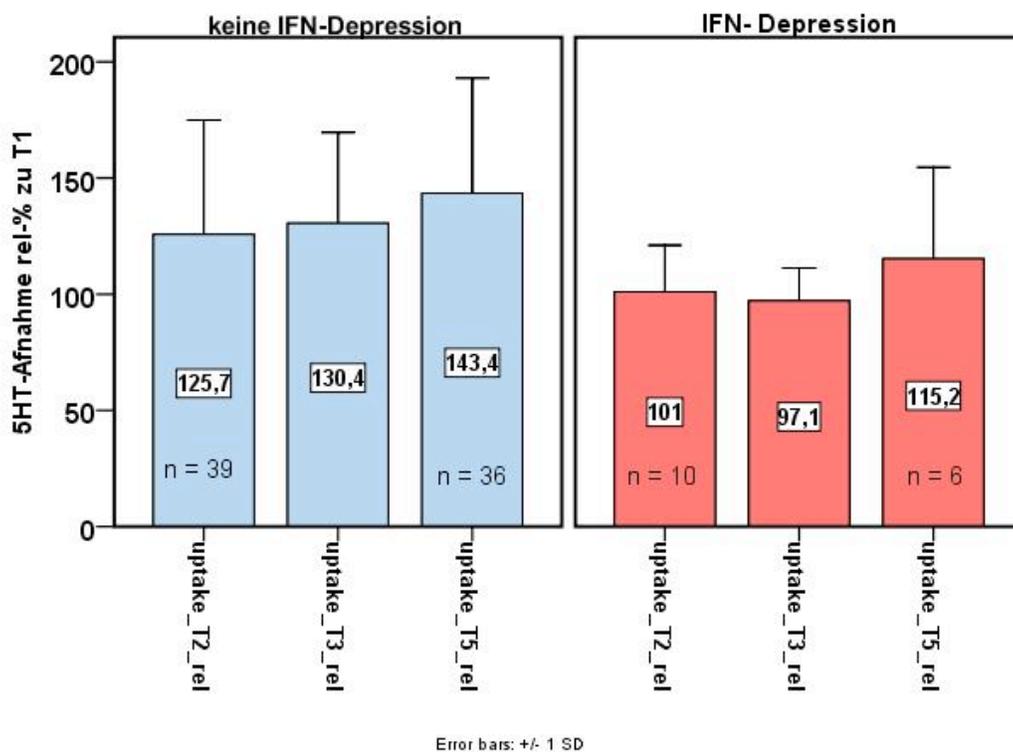
\*signifikanter Unterschied vs. Hep-C-Patienten ohne IFN- $\alpha$ -Depression, Mann-Whithney-U-Test: z = -2,235, p = 0.025)

### 3.3.2 Serotonerge Parameter im Behandlungsverlauf

Die beiden Gruppen IFN-Dep<sup>+</sup> und IFN-Dep<sup>-</sup> zeigten Unterschiede der 5-HT-Aufnahmeaktivität im Verlauf. In Abbildung 12 sind die prozentualen Veränderungen gegenüber der Baseline bis zum Zeitpunkt T5 dargestellt, da nur einer der 11 Patienten, bei denen eine Depression diagnostiziert wurde, bis inklusive Zeitpunkt T7 evaluiert werden konnte. Die IFN-Dep<sup>+</sup> Gruppe zeigte im Durchschnitt keine wesentliche Steigerung der 5-HT-Aufnahme von T1 zu T5. Dieses Ergebnis ist darauf zurückzuführen, dass 70% der IFN-Dep<sup>+</sup> Patienten (7 von 10) zur einer

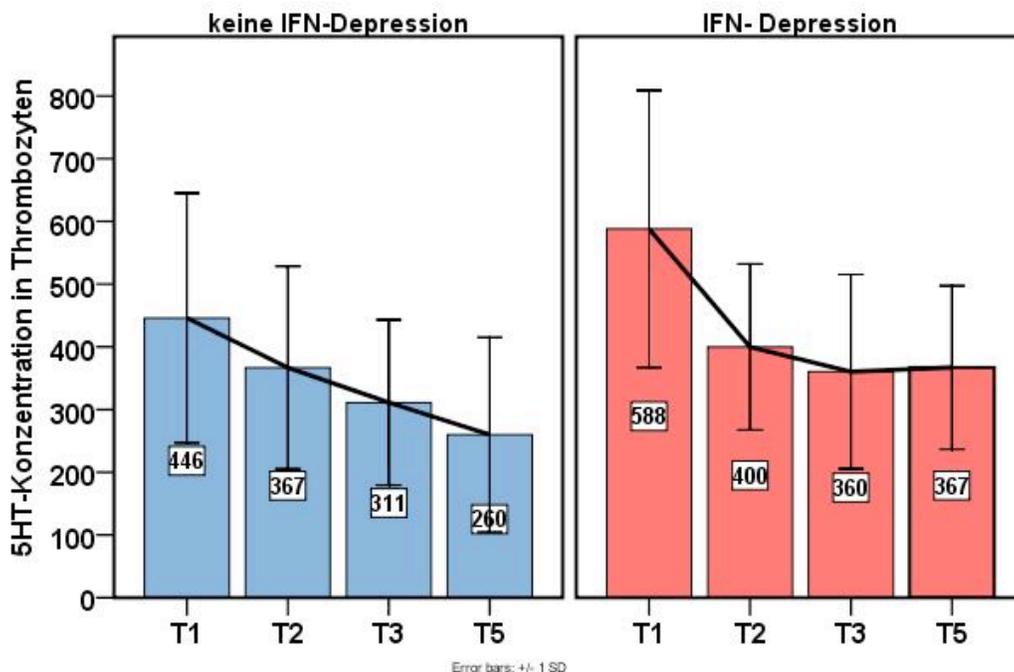
Gruppe gehörten, die zum Zeitpunkt T2 keine Aktivitätsanstiege in der 5-HT-Aufnahme hatten (Gruppe 1, siehe Abschnitt 3.2.6.1). Im Gegensatz dazu gab es bei IFN-Dep<sup>-</sup> Patienten einen im Durchschnitt deutlich ausgeprägten Anstieg von T1 zu T5. In dieser Gruppe zeigten nur 41,7% (15 von 36) der Patienten keinen Aktivitätsanstieg von T1 zu T2.

Abb. 12: 5-HT-Aufnahmeaktivität im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Behandlung bei Patienten mit und ohne IFN- $\alpha$ -induzierter Depression



Auch bezüglich des Verhaltens der 5-HT-Konzentration im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Behandlung, gab es zwischen beiden Gruppen Unterschiede (Abb. 13), die jedoch auf Grund der kleinen Fallzahlen das Signifikanzniveau nicht erreichten. Ein stetiger Abfall der 5-HT-Konzentration von T1 bis T5 war bei den IFN-Dep<sup>-</sup> Patienten zu verzeichnen. Bei Patienten mit IFN- $\alpha$ -induzierter Depression, die tendenziell höhere 5-HT-Baseline-Konzentrationen (T1) hatten (siehe Abschnitt 3.2.6.2), kam es ebenfalls zu einem Abfall der 5-HT-Konzentration, der sich jedoch zum Zeitpunkt T3 und T5 stabilisierte.

Abb. 13: 5-HT-Konzentration in Thrombozyten im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Behandlung bei Patienten mit und ohne IFN- $\alpha$ -induzierter Depression

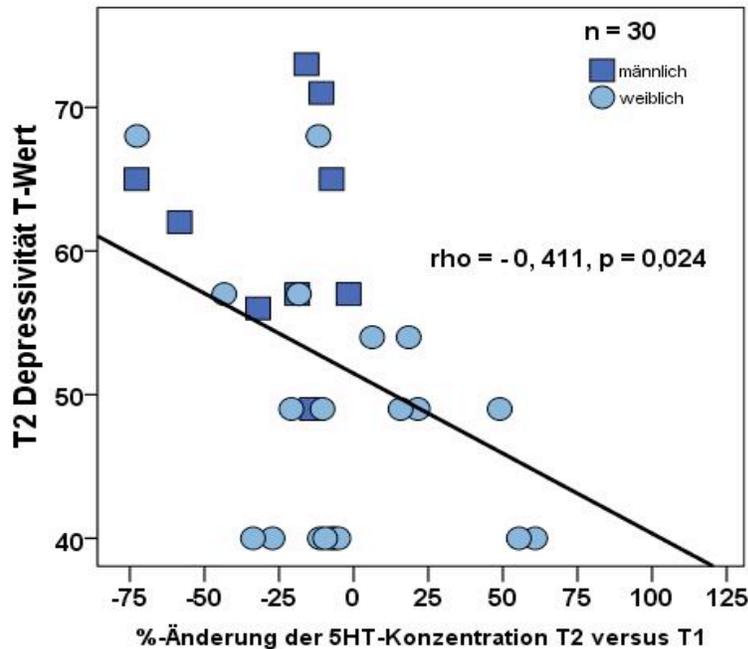


Gruppenvergleich (Mann-Whitney-U-Test): T1 ( $z = 1,910$ ,  $p = 0,056$ ) und T5 ( $z = 1,761$ ,  $p = 0,078$ ), Anzahl der Fälle je Gruppe und Zeitpunkt wie in Abb. 11

### 3.3.3 Beziehung zwischen Depressivität und 5-HT-Konzentration in Thrombozyten

Werden die individuellen Veränderungen der thrombozytären 5-HT-Konzentration oder 5-HT-Aufnahmeaktivität nach 2 Wochen Behandlung in Beziehung zur selbstbewerteten Depressivität zu diesem Zeitpunkt gebracht, so ergibt sich für die Gesamtgruppe der HCV-Patienten (mit vollständigen Datensätzen) eine schwach negative, aber signifikante Beziehung nur für die 5-HT-Konzentration (Abb.14). D.h. nicht der absolute Wert der gemessenen 5-HT-Konzentration ist für die depressive Symptomatik in der Gesamtgruppe von Bedeutung, sondern die Stärke der Änderung gegenüber dem Ausgangswert. Patienten mit stärkeren Abfällen der 5-HT-Konzentration tendierten zur höheren Depressivitätsscores.

Abb. 14: Beziehung zwischen prozentualen Änderung der 5-HT-Konzentration nach 2 Wochen IFN- $\alpha$ -Behandlung und der Skala ‚Depressivität‘ in der Gesamtgruppe der HCV-Patienten



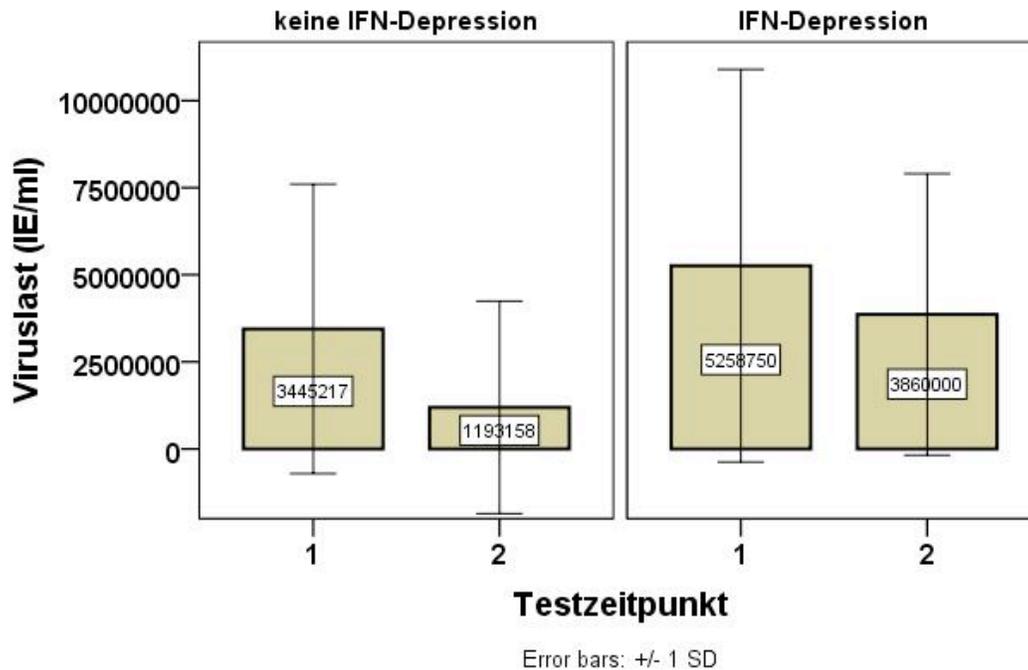
### 3.3.4 Einfluss der Viruslast auf die Entwicklung einer IFN- $\alpha$ -induzierten Depression

Bei 39 Patienten lagen Daten zur Viruslast vor der Behandlung vor. Ob diese Viruslast eine Bedeutung für die spätere Entwicklung einer Depression unter IFN- $\alpha$  hat, wurde durch Vergleiche von Gruppen mit niedriger Virämie (<600 000 UI/ml) und hoher Virämie ( $\geq 600\ 000$  UI/ml) untersucht. Dabei stellte sich zunächst heraus, dass Männer häufiger als Frauen eine hohe Viruslast hatten. Während die Gruppe mit niedriger Virämie nur zu 30% aus Männern bestand (3 von 10), lag ihr Anteil in der Gruppe mit hoher Viruslast bei 65,5% (19 von 29). Dieser Unterschied in der Geschlechterverteilung verfehlte knapp das Signifikanzniveau ( $\chi^2 = 3,815$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.051$ ).

Werte zur Baseline-Viruslast gab es für 9 der 11 Patienten mit einer IFN- $\alpha$ -induzierten Depression. Bemerkenswert war dabei, dass 8 Patienten (6 Männer/2 Frauen) zur Gruppe der Patienten mit einer hohen Virämie gehörten, und nur eine Patientin eine niedrige Viruslast zeigte.

Wie aus der Abb. 15 zu ersehen ist, hatte die Dep<sup>+</sup> Gruppe im Vergleich zur Dep<sup>-</sup> Gruppe eine im Durchschnitt höhere Viruslast zum Zeitpunkt T1 und T2. Aufgrund der individuell sehr variablen Viruslast waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant.

Abb. 15: Vergleich der Viruslast bei Patienten mit und ohne IFN- $\alpha$ -induzierter Depression

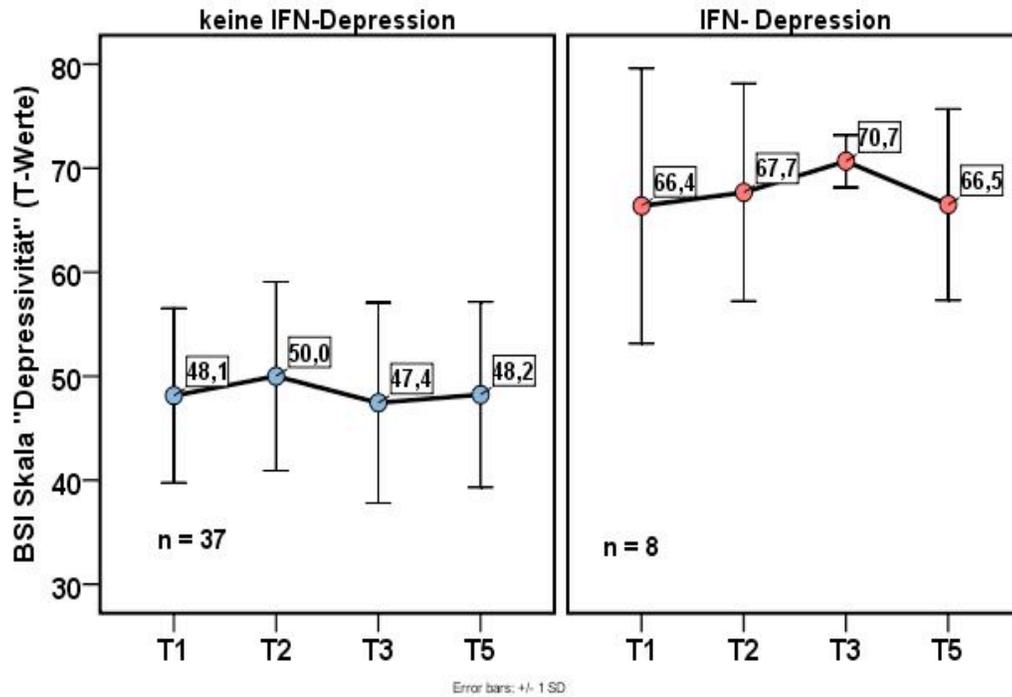


### 3.3.5 Selbstbewertungsskala BSI

45 der eingeschlossenen 53 Patienten füllten zu Beginn der Behandlung den BSI-Fragebogen aus. Für die Auswertung wurde lediglich die Skala 4 ‚Depressivität‘ verwendet. 9 der 45 Patienten (20%) zeigten im Baseline auf der Skala T-Werte, die im subklinischen (<60) oder klinischen Bereich (>60) lagen. Bei 6 von diesen Patienten mit auffälligen T-Werten wurde im Verlauf der Behandlung eine klinisch relevante Depression diagnostiziert. Ein Vergleich der mittleren T-Werte auf der Skala ‚Depressivität‘ zwischen den Gruppen mit und ohne IFN- $\alpha$ -induzierter Depression, zeigte signifikante Unterschiede (Abb. 16). Der durchschnittliche T-Wert war schon im Baseline signifikant höher in der IFN-Dep<sup>+</sup> Gruppe ( $66.4 \pm 13.2$  (n = 8) vs.  $48.1 \pm 8.4$  (n = 37)). Patienten mit IFN- $\alpha$ -induzierter Depression hatten zu allen Zeitpunkten höhere mittlere T-

Werte. Der Mann-Whithney-U-Test für T1 und T2 zeigte hochsignifikante Unterschiede (Abb. 16).

Abb. 16: T-Werte der BSI-Skala ‚Depressivität‘ im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Behandlung bei Patienten mit und ohne IFN- $\alpha$ -induzierter Depression



Gruppenvergleiche (Mann-Whithney-U-Test) nur für die Zeitpunkte T1 und T2, da in der Gruppe IFN- $\alpha$ -Depression die Fallzahlen zu T3 und T5 sehr klein waren (n = 3 und 2): T1 (z = -3,359, p = 0,001) und T2 (z = -3,094, p = 0,002).

## **4. Diskussion**

Da sich in der Literatur nur wenige vergleichbare Untersuchungen finden, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, inwieweit periphere serotonerge Parameter eine Prognose für die Entwicklung einer IFN- $\alpha$ -induzierten Depressionen bei HCV-Patienten abgeben können. Es wurde die thrombozytäre 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahmeaktivität vor und im Verlauf der Behandlung mit IFN- $\alpha$  bei 52 Patienten mit Hepatitis C bestimmt, von denen 11 eine klinisch relevante depressive Symptomatik entwickelt haben.

In der psychiatrischen Forschung wird die SERT-Aktivität in Thrombozyten sowie ihre 5-HT-Konzentration häufig zur Bewertung der zentralen serotonergen Aktivität bei Patienten mit depressiven Syndromen verwendet (Mück-Seler *et al.*, 1996; Hrdina *et al.*, 1997; Neuger *et al.*, 1999, Franke *et al.*, 2002, 2003). Werden jedoch diese Parameter bei HCV-Patienten untersucht, muss eine häufige hämatologische Komplikation dieser Patienten, die Thrombozytopenie, besonders berücksichtigt werden, da sonst Fehlinterpretationen möglich sind.

### **4.1 Thrombozyten-bezogene Faktoren, die eine Bewertung peripherer serotonerger Parameter bei HCV-Patienten beeinflussen**

Thrombozytenzahlen im Blut sind eine wesentliche Kenngröße für die Beurteilung der serotonergen Parameter, sowohl prä-therapeutisch, als auch im Verlauf einer IFN- $\alpha$ -Behandlung.

#### **4.1.1 Baseline- und Verlaufs-Thrombozytenzahlen im Blut**

Thrombozytopenie (definiert als Thrombozytenzahlen  $<150\ 000/\mu\text{l}$ ) entsteht durch eine Störung im Gleichgewicht zwischen Thrombozytenbildung und -abbau. Die Prävalenz und Schwere dieser Störung nimmt mit der Dauer einer HCV-Infektion zu und wird klinisch bedeutsam, wenn die Patienten eine Zirrhose und/oder Fibrose entwickelt haben. Verschiedene Faktoren spielen in der Pathogenese der Thrombozytopenie eine Rolle (Übersicht: Weksler, 2007). Zu niedrige Konzentrationen von Thrombopoietin, das primär in Leberzellen synthetisiert wird, kann zu niedrigen Thrombozytenzahlen beitragen (Dusheiko, 2009). Auch eine Immunthrombozytopenie

ist möglich, bei der es durch antikörpervermittelte Phagozytose zu einem vorzeitigen Abbau der Thrombozyten kommt. Thrombozytopenie ist auch eine bekannte Nebenwirkung der IFN- $\alpha$ -Behandlung (Sulkowski, 2005; Russo *et al.*, 2005). Die Knochenmarksuppression (Hemmung der Megakaryocytopoese) wird als Hauptursache der IFN- $\alpha$ -induzierten Thrombozytopenie bei HCV-Patienten angenommen (Ganser *et al.*, 1987).

So war es nicht überraschend, dass ca. 30% der männlichen und etwa 22% der weiblichen HCV-Patienten bereits vor der IFN- $\alpha$ -Therapie Thrombozytenzahlen  $<150 \times 10^9/L$  zeigten. (Tabelle 6, Gruppe A). Innerhalb dieser Gruppe kam es bei den Männern im Verlauf zu einem weiteren Abfall dieser Werte, bis hin zu Werten  $<50 \times 10^9/L$  (Abb. 3, Abb. 4). Die Frauen in dieser Gruppe wiesen diese Tendenzen nicht auf, vielmehr waren im Durchschnitt leichte Anstiege unter der IFN- $\alpha$ -Behandlung zu verzeichnen. Auch bei den Patienten mit normalen Ausgangswerten gab es einen weiteren Abfall der Thrombozytenzahl im Therapieverlauf, aber keine Thrombozytopenie (Abb. 3). Die vorliegende Untersuchung hat auch gezeigt, dass das Auftreten von niedrigen Baseline-Thrombozytenzahlen in keiner Beziehung zur Viruslast stand.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit bestätigen somit die in der Literatur beschriebenen Effekte des Hepatitis-C-Virus und des IFN- $\alpha$  auf die Thrombozytenzahl. Die Daten deuten zumindest in der Gruppe A auf mögliche Geschlechtsunterschiede hin (Abb. 3). Thrombozytenzahlen im Blut scheinen generell bei Frauen höher als bei Männern zu sein (Bain, 1996). Inwiefern geschlechtsspezifische Faktoren Einfluss auf die Thrombozytenzahl unter der IFN- $\alpha$ -Therapie nehmen, ist nicht bekannt.

#### **4.1.2 Einfluss der Thrombozytenzahl auf periphere serotonerge Parameter**

Die 5-HT-Konzentration wird häufig im Plasma, Serum, Vollblut oder in Thrombozyten bestimmt. Das Verhältnis des im Plasma vorhandenen 5-HT ist in hohem Maße zugunsten des thrombozytär gespeicherten Serotonins verschoben (Verhältnis 1:99), (Huether *et* Rüther, 1999). Den Ergebnissen einiger Studien folgend, kann davon ausgegangen werden, dass die 5-HT-Bestimmung im Serum oder Vollblut zulässige Rückschlüsse auf die thrombozytäre 5-HT-Konzentration erlaubt (Ortiz *et al.*, 1988; van Kempen *et al.*, 1992; Kremer *et al.*, 1990). Wie die

Abb. 7 zeigt, kann diese Aussage für Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen bestätigt werden. Mit Hilfe der Thrombozytenzahlen im Blut und des thrombozytären 5-HT-Gehaltes wurde die 5-HT-Konzentration im Vollblut berechnet. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten mit erniedrigten Thrombozytenzahlen die errechnete 5-HT-Konzentration im Vollblut den thrombozytären 5-HT-Gehalt nicht adäquat widerspiegelt. Besonders gut zu erkennen war dies in der Gruppe männlicher Patienten (rote Punkte, Abb. 7).

Bei der Frage nach dem Einfluss prä-therapeutisch verminderter Thrombozytenzahlen auf die peripheren serotonergen Parameter bei HCV-Patienten, konnte bei männlichen Patienten mit erniedrigten Thrombozytenzahlen (Gruppe A) eine im Durchschnitt signifikant höhere 5-HT-Aufnahmeaktivität im Vergleich zu männlichen Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen (Gruppe B) und zur männlichen Kontrollgruppe festgestellt werden (Tab. 8) Erwartungsgemäß hatte die Gruppe A auch eine höhere 5-HT-Konzentration in den Thrombozyten, signifikant war der Unterschied jedoch nur im Vergleich zur gesunden männlichen Kontrollgruppe.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Thrombozytopenie haben eine Assoziation zwischen der Thrombozytenzahlreduktion und einem Anstieg des mittleren Alters der in der Zirkulation vorhandenen Thrombozyten gezeigt. Gleichzeitig wurde ein höherer 5-HT-Gehalt der Thrombozyten beobachtet (Aranda *et al.*, 1994). Bei Menschen beträgt die mittlere Lebensdauer der Thrombozyten in der Zirkulation 6 bis 10 Tage. Die Lebensdauer und der 5-HT-Gehalt der Thrombozyten sollen positiv miteinander korrelieren (Aranda *et al.*, 1996). So könnte man die höhere durchschnittliche 5-HT-Konzentration in Thrombozyten der HCV-Männer mit Thrombozytenzahlen  $<150 \times 10^9/L$  damit erklären, dass sich diese Thrombozyten besonders lange in der Zirkulation befinden und das 5-HT aus dem Plasma aufnehmen. Da gleichzeitig auch eine erhöhte 5-HT-Aufnahmeaktivität beobachtet wurde (Gruppe A, Tab. 8), ist zu vermuten, dass die HCV-Infektion auch die Membraneigenschaften der Zellen verändert oder durch andere Effekte die Aktivität des SERT beeinflusst. Somit scheint es für Vergleiche der thrombozytären serotonergen Parameter bei HCV-Patienten und gesunden Patienten wichtig zu sein, dass man die Thrombozytopenie einiger Patienten in der Stichprobe berücksichtigt.

## 4.2 Serotonerge Parameter vor der IFN- $\alpha$ -Therapie

### 4.2.1 Vergleich mit gesunder Kontrollgruppe

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, die nach Alter und Geschlecht angepasst wurde, zeigten sich signifikant höhere thrombozytäre 5-HT-Aufnahmeaktivitäten und 5-HT-Konzentrationen in der Gesamtgruppe der HCV-Patienten vor Therapiebeginn (Tab. 7). Auffallend war jedoch auch die signifikant höhere Variabilität der 5-HT-Konzentration bei HCV-Patienten. Obwohl eine Störung im 5-HT-System bei HCV-Patienten vermutet wird, war dieses Ergebnis doch unerwartet. Zu dieser Frage gibt es kaum Vergleichsdaten aus der Literatur. Die wenigen Untersuchungen zur 5-HT-Konzentration bei HCV-Patienten stellen in der Regel keine Vergleiche mit gesunden Kontrollgruppen an. Nur zwei Arbeiten berichten über 5-HT-Konzentrationen in Thrombozyten (Russo *et al.*, 2008; Schäfer *et al.*, 2009). Die Studie von Russo *et al.* (2008) hat 18 HCV-Patienten (5 Frauen/13 Männer) ohne Zeichen einer Leberzirrhose und ohne affektive Störungen untersucht. 11 der Patienten hatten eine intravenöse Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte und 7 erhielten eine Bluttransfusion. Die mittlere 5-HT-Konzentration betrug  $651,9 \text{ ng}/10^9 \text{ Thr}$  ( $3,7 \text{ nMol}/10^9$ ) mit einer Spannbreite von 440 bis  $951 \text{ ng}/10^9 \text{ Thr}$ . An dieser Arbeit ist hervorzuheben, dass die Thrombozytenzahlen im Blut dieser Patienten angegeben wurden ( $116\text{-}330 \times 10^9/\text{L}$ ). In einer kürzlich publizierten deutschen Studie von Schäfer *et al.* (2009) wurden Daten von 93 (55,9% Männer) HCV-Patienten ohne fortgeschrittene Leberzirrhose ausgewertet und zeigten eine mittlere 5-HT-Konzentration von  $410 \text{ ng}/10^9 \text{ Thr}$ . Dieser Wert ist der in der vorliegenden Studie ermittelten mittleren 5-HT-Konzentration für die Gesamtgruppe von  $474,9 \text{ ng}/10^9 \text{ Thr}$  sehr nahe.

Zu erwähnen wäre noch die Studie von Fontana *et al.* (2008). Hier wurde eine große Stichprobe von HCV-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose ( $n = 201$ , 71% Männer) untersucht, von denen 51 (25,4%) bereits vor der antiviralen Therapie als depressiv eingestuft wurden (Kriterium: BDI  $\geq 11$  Punkte). Zur Bestimmung der 5-HT-Konzentration wurde Vollblut verwendet und eine ungewöhnlich große Spannbreite von Werten zwischen 0,7 und  $35645 \mu\text{g } 5\text{-HT}/\text{L}$  (4 bis 2023 nM/L) für die untersuchten Patienten berichtet. Als Vergleich: Ortitz *et al.* (1988) haben bei 175 gesunden Probanden 5-HT-Konzentrationen zwischen 32 und  $437 \mu\text{g}$  pro Liter Blut gefunden.

Das Ergebnis von Fontana *et al.* (2008) kann nicht nur auf die sehr unterschiedlichen individuellen Thrombozytenzahlen im Blut der Patienten oder auf die Antidepressiva/Anxiolytika bei 55% der bereits depressiven Patienten zurückgeführt werden. Es müssen auch noch andere Faktoren für die erhebliche Variabilität der 5-HT-Konzentration eine Rolle spielen.

Bonaccorso *et al.* (2002) analysierten die 5-HT-Konzentration im Serum von 14 Patienten mit einer chronisch aktiven HCV-Infektion (8 Männer/6 Frauen) und gaben einen Wert von  $595 \pm 251$  nMol/L an, welcher wiederum auf eine große Variabilität hindeutet.

Bezüglich der funktionellen Eigenschaften des SERT bei HCV-Patienten sind bisher keine Daten veröffentlicht worden. Lediglich in eine SPECT-Studie an 20 (13 Frauen/7 Männer) HCV-Patienten mit einer milden Form der Erkrankung ohne Zeichen einer Leberbeteiligung (16 Virus-RNA positiv/4 negativ), jedoch mit kognitiven Störungen und einem chronischen Fatigue-Syndrom, wurde die  $J^{123}$ -beta-CIT Bindung am SERT und Dopamintransporter im Mittelhirn untersucht. Hier fand sich im Durchschnitt eine niedrigere beta-CIT-Bindung am SERT im Vergleich zu gesunden Kontrollen. 50% der Patienten hatten reduzierte Bindungspotentiale (Weissenborn *et al.*, 2006).

#### **4.2.2 Einfluss von Alter und Geschlecht**

Eine nach dem Geschlecht getrennte Datenanalyse wurde aus zwei Gründen durchgeführt. Zunächst gibt es in der Literatur Hinweise, dass die 5-HT-Konzentration in Thrombozyten gesunder Frauen höher ist als bei gesunden Männern (Ortiz *et al.*, 1988; Herwig *et al.*, 1996; Guicheney, 1988; Franke *et al.*, 2009). Zum anderen erkranken Frauen zwei bis drei Mal häufiger an einer Depression als Männer (Weissman *et al.*, 1977; Kessler *et al.*, 1994). Die Studienlage bezüglich des weiblichen Geschlechts als Risikofaktor für die Entstehung einer Depression während einer IFN- $\alpha$ -Therapie, weist stark unterschiedliche Ergebnisse auf. Zum Teil wurde in diesen Arbeiten belegt, dass das Frauen ein erhöhtes Risiko haben (Fontana *et al.*, 2000; Gohier *et al.*, 2003), andere Studien widersprachen jedoch diesen Ergebnissen (Bonaccorso *et al.*, 2002; Kraus *et al.*, 2003). Es gibt Untersuchungen zur Altersabhängigkeit von Depressionen, wobei festgestellt wurde, dass im höheren Alter depressive Syndrome zunehmen (van't Veer-

Tazelaar *et al.*, 2007; Bergdahl *et al.*, 2007). In großen Stichproben von gesunden Probanden wurde eine Abnahme der 5-HT-Konzentration in Thrombozyten mit dem Alter gefunden (Franke, 2003). Wenn es geschlechtsspezifische Unterschiede in peripheren serotonergen Parametern bei HCV-Patienten gibt, dann könnten diese auch Bedeutung haben für die IFN- $\alpha$ -induzierte Depression.

So wurde in der nach dem Geschlecht getrennten Datenanalyse gefunden, dass nur die männlichen HCV-Patienten im Vergleich zur gesunden männlichen Kontrollgruppe signifikant höhere 5-HT-Konzentrationen hatten (Abb. 5), die mittlere 5-HT-Aufnahmeaktivität war jedoch statistisch von der männlichen Kontrollgruppe nicht zu unterscheiden (Abb. 6). In Abb. 6 ist jedoch zu erkennen, dass gerade die männliche HCV-Gruppe eine sehr hohe Spannbreite der gemessenen 5-HT-Aufnahmeaktivität aufzuweisen hatte. In der gesunden Kontrollgruppe zeigten die Frauen eine schwache Tendenz zur Altersabhängigkeit der 5-HT-Konzentration, die Gruppe der gesunden Männer eine schwach negative signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der 5-HT-Aufnahmeaktivität. In der Gesamtbetrachtung der Patienten und Kontrollen ließen sich jedoch keine eindeutigen Einflüsse des Alters nachweisen.

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, wurden aus der Gesamtgruppe der männlichen HCV-Patienten solche herausgetrennt, die zum Zeitpunkt der Messung Thrombozytenzahlen  $<150 \times 10^9/L$  Blut aufwiesen und entsprechend deutlich erhöhte 5-HT-Konzentrationen hatten. Wie die Tab. 8 zeigt, war die 5-HT-Konzentration bei HCV-Männern mit normalen Thrombozytenzahlen gegenüber der Kontrollgruppe um 30% erhöht, wobei ein Trend zur statistischen Signifikanz bestand. Auch bei Frauen mit normalen Thrombozytenzahlen war die 5-HT-Konzentration rund 27% höher als bei gesunden Frauen. Hier war der Unterschied signifikant aufgrund höherer Fallzahlen. Bei diesen Frauen war auch eine Tendenz zu höheren 5-HT-Aufnahmeaktivitäten zu beobachten.

Zusammenfassend kann postuliert werden, dass sich die untersuchte Stichprobe von HCV-Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen von der gesunden Kontrollgruppe in Hinblick auf die beiden peripheren serotonergen Parameter, 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahme, unterscheidet. Die durchschnittliche 5-HT-Konzentration war, sowohl bei den Männern, als auch

bei den Frauen rund 27-30% höher als bei den entsprechenden Kontrollen. Die parallel bestimmte 5-HT-Aufnahmeaktivität zeigte jedoch nur bei Frauen eine Tendenz zu höheren Werten. Interessanterweise korrelierte jedoch die 5-HT-Konzentration mit der 5-HT-Aufnahmeaktivität nur bei den männlichen HCV-Patienten (Abb. 8). Welche Bedeutung dieses Ergebnis für das Verstehen der psychopathologischen Phänomene bei HCV-Patienten haben könnte, müssen weitere Untersuchungen an größeren Stichproben unter Anwendung eines breiten Spektrums von psychometrischen Instrumenten zeigen.

Über Gründe für die statistisch signifikant erhöhte 5-HT-Konzentration bei HCV-Infizierten kann nur spekuliert werden. Möglicherweise wirkt das Hepatitis-C-Virus supprimierend auf die MAO-Aktivität in der Leber und/oder anderen Organen, so dass weniger 5-HT abgebaut wird.

#### **4.2.3 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne IFN- $\alpha$ -induzierter Depression**

Unter der IFN- $\alpha$ -Behandlung entwickelten 11 Patienten (7 Männer/4 Frauen) eine klinisch relevante Depression. Dies entspricht 20,7% des untersuchten Patientenkollektivs und liegt damit im unteren Bereich des in der Literatur beschriebenen Kernbereiches von etwa 20-40% (Raison *et al.*, 2007; Bonaccorso *et al.*, 2002; Schäfer *et al.*, 2007; Benkes *et McDonald*, 2000).

Einen Hinweis, dass die Depr<sup>+</sup> und Depr<sup>-</sup> Gruppen möglicherweise Unterschiede bezüglich der serotonergen Parameter bereits im Vorfeld der IFN- $\alpha$ -Behandlung zeigen könnten, lieferte die Beobachtung, dass die 5-HT-Konzentration in Thrombozyten und die T-Werte der Skala ‚Depressivität‘ positiv mit einander korrelierten, dies allerdings nur bei den Männern (Abb. 9). Ein Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen war erschwert durch die sehr geringe Fallzahl in der Depr<sup>+</sup> Gruppe. So war die mittlere 5-HT-Konzentration in der Depr<sup>+</sup> Gruppe zwar deutlich höher (+32%) als in der Depr<sup>-</sup> Gruppe und sie blieb auch höher nach Herausrechnen der Patienten mit Thrombozytenzahlen  $<150 \times 10^9/L$  Blut, statistisch war der Unterschied jedoch nicht signifikant. Im Gegensatz zur 5-HT-Konzentration konnte für die 5-HT-Aufnahmeaktivität kein Unterschied zwischen den Depr<sup>+</sup> und Depr<sup>-</sup> Gruppen gefunden werden (Abb. 12).

Bisher gibt es in der Literatur keine Studien, die den funktionellen Zustand des thrombozytären SERT bei HCV-Patienten untersucht haben. Andererseits haben sich einige Untersuchungen mit der Bedeutung von SERT-Polymorphismen (Promotorregion und Intron-2) für die Entstehung depressiver Symptome während einer Therapie mit IFN befasst und einen Zusammenhang festgestellt (Bull *et al.*, 2008; Pollock *et al.*, 2008). In einer der jüngsten Untersuchungen an 71 HCV-Patienten (Lotrich *et al.*, 2009) konnte gezeigt werden, dass das Risiko eine Depression im Verlauf der IFN-Behandlung zu entwickeln, von den SERT-Polymorphismen beeinflusst wird. Es gibt auch Arbeiten, die keinen Zusammenhang zwischen diesen Polymorphismen und dem Auftreten von Depressionen unter der IFN-Behandlung gefunden haben. (Kraus *et al.*, 2007). Möglicherweise spielen diese Polymorphismen auch hier eine Rolle, jedoch wurde dieser Faktor in der vorgelegten Arbeit nicht untersucht.

Aus dem Ergebnis kann mit Vorsicht gefolgert werden, dass solche HCV-Patienten, die vor der IFN- $\alpha$ -Behandlung höhere 5-HT-Konzentrationen in den Thrombozyten aufweisen, möglicherweise eher dazu neigen, unter IFN- $\alpha$  eine klinisch relevante Depression zu entwickeln. Diese Aussage hat besonders eher für die männlichen HCV-Patienten Gültigkeit. Auf Grund der kleinen Fallzahlen war eine nach dem Geschlecht getrennte Betrachtung der Daten nicht möglich.

Da in der Patientengruppe durch die HCV-Erkrankung primär eine Beeinträchtigung des Immunsystems vorliegt, könnten die Ergebnisse gemäß dem Konzept der ‚Zytokin-vermittelten Beeinträchtigung der Neurotransmission‘, ein Hinweis auf einen krankheitsbedingt veränderten 5-HT-Haushalt sein. In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass fast alle Patienten die eine IFN- $\alpha$ -induzierte Depression entwickelt haben, vor der Behandlung eine hohe Viruslast aufzuweisen hatten (Abb. 15). Ob eine hohe Viruslast zur Veränderungen im serotonergen System bei besonders vulnerablen HCV-Patienten beiträgt, bleibt unklar und ist bisher kaum untersucht worden. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist jedoch die Studie von Cozzi *et al.* (2006), in der bei 39 Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion (mittlere Viruslast lag bei 232 000 IU/ml) eine um rund 28% niedrigere mittlere TRP-Konzentration im Serum gefunden wurde. Da die TRP-Konzentration nicht mit der Viruslast korrelierte, haben die Autoren geschlussfolgert, dass die Synthese viraler Proteine nicht der Grund für die Reduktion der TRP-Konzentration sein dürfte. Auffällig in dieser Arbeit ist jedoch, dass die individuellen

TRP-Werte der HCV-Patienten erheblich variierten. Dies deckt sich mit der Beobachtung der vorliegenden Studie für die Parameter 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahmeaktivität.

Interessanterweise haben Fontana *et al.* (2008) kürzlich berichtet, dass der einzige signifikante Prädiktor für eine IFN- $\alpha$ -induzierte Depression, das Ausbleiben einer Virusresponse nach 20 Wochen Therapie mit Peg-Interferon und Ribavirin war. Auch in der vorliegenden Studie ergaben sich Hinweise, dass die Dep<sup>+</sup> Gruppe, die schon im Baseline eine hohe Viruslast hatte, dann zum Zeitpunkt T2 (zweite Therapiewoche) weiterhin eine deutlich höhere Viruslast aufzuweisen hatte, als die Dep<sup>-</sup> Gruppe (Abb. 15). Leider waren die Datensätze nicht immer vollständig und die Patienten, die eine Depression entwickelt hatten, wurden aus der Verlaufsbeobachtung ausgeschlossen, so dass für statistische Vergleiche über alle Messpunkte die Fallzahl zu klein wurde. Zusätzliche Hinweise auf mögliche Unterschiede zwischen den Dep<sup>+</sup> und Dep<sup>-</sup> Gruppen ergab die Datenanalyse zum Verhalten der serotonergen Parameter im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie.

### **4.3 Serotonerge Parameter im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie**

#### **4.3.1 Gesamtgruppe der HCV-Patienten**

HCV-Patienten entwickelten unter der IFN- $\alpha$ -Therapie zwei verschiedene Anstiegsmuster der 5-HT-Aufnahmeaktivität (Abb. 10):

Eine Gruppe reagierte im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie mit einem Aufnahmeanstieg von durchschnittlich 9-13% gegenüber dem Ausgangswert, die andere Gruppe hingegen mit einer deutlicheren Steigerung von etwa 46% bereits nach 2-wöchiger Behandlung. Die Gruppe mit dem geringeren Anstieg hatte bereits im Baseline erhöhte 5-HT-Aufnahmeaktivitäten.

Das Verhalten des thrombozytären SERT unter IFN- $\alpha$ -Therapie bei HCV-Patienten wurde bisher offenbar nicht untersucht. Literaturdaten gibt es hierzu nicht. Nur die holländische Gruppe um Russo berichtete im Rahmen einer klinischen Studie zu dieser Thematik über eine in vitro-Testung von IFN- $\alpha$  bezüglich der 5-HT-Aufnahmeaktivität in Thrombozyten bei gesunden

Probanden, wobei kein direkter Effekt nachgewiesen werden konnte (Russo *et al.*, 2005). Da die Autoren keine übliche Standardmethode zur Bestimmung der 5-HT-Aufnahmeaktivität in Thrombozyten verwendet haben, ist fraglich ob überhaupt die Transportgeschwindigkeit von 5-HT gemessen wurde. So sollte auch die Mitteilung, dass die Thrombozyten von HCV-Patienten nach der IFN- $\alpha$ -Therapie keine Veränderung der 5-HT-Aufnahmeaktivität aufweisen, sehr zurückhaltend interpretiert werden, da hierzu keine Messergebnisse geliefert wurden,

Das Ergebnis der vorliegenden Studie bezüglich des Verhaltens des thrombozytären SERT unter der IFN- $\alpha$ -Therapie deckt sich mit Befunden aus einigen früheren tierexperimentellen Untersuchungen oder Studien an Zelllinien. So konnte gezeigt werden, dass bei IFN- $\alpha$ -behandelten Mäusen die SERT-mRNA-Konzentration im Mittelhirn und der Nebenniere ansteigt (Morikawa *et al.*, 1998). Auch Tsao *et al.* (2006) berichteten über gesteigerte 5-HT-Aufnahmegeschwindigkeiten und über höhere SERT-mRNA-Konzentrationen in Jurkat-T-Zelllinien nach einer Inkubation mit unterschiedlichen IFN- $\alpha$  Konzentrationen. Tsao *et al.* (2008) nehmen an, dass der Effekt des IFN- $\alpha$  auf den SERT in Beziehung zur IFN- $\alpha$ -induzierten Depression bei HCV-Patienten steht, da durch eine erhöhte Aktivität des SERT in der präsynaptischen Membran die 5-HT Konzentration im synaptischen Spalt reduziert wird.

So kann vermutet werden, dass der Anstieg der 5-HT-Aufnahmeaktivität in Thrombozyten im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie auf das Eingreifen des IFN- $\alpha$  in die SERT-Transkription bereits in den kernhaltigen Vorläuferzellen der Thrombozyten, den Megakariozyten beruht. Es ist jedoch zu betonen, dass große individuelle Unterschiede im Verhalten der thrombozytären 5-HT-Aufnahmeaktivität unter der IFN- $\alpha$ -Therapie beobachtet wurden, die dann in der Datenanalyse zu zwei unterschiedlichen Anstiegsmustern geführt haben (Abb. 10). Unabhängig davon, ob im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie die 5-HT-Aufnahmeaktivität einen deutlichen oder schwachen Anstieg zeigte, konnte in beiden Gruppen ein graduell signifikanter Abfall der 5-HT-Konzentration in Thrombozyten beobachtet werden. So betrug die thrombozytäre 5-HT-Konzentration zum letzten Messzeitpunkt T7 nur noch rund 47% des Ausgangswertes (Abb. 11).

Einheitliche Ergebnisse in Hinblick auf eine verminderte 5-HT-Konzentration in Thrombozyten oder Vollblut unter der Therapie mit Interferon- $\alpha$  wurden in einigen Studien berichtet

(Bonaccorso *et al.*, 2002; Russo *et al.*, 2005; Fontana *et al.*, 2008; Schäfer *et al.*, 2009). Russo *et al.* (2005) haben bei 18 HCV-Patienten (72,2% Männer) nach 2 Monaten Therapie mit IFN- $\alpha$  oder pegulated Interferon einen Abfall der 5-HT-Konzentration im Vollblut von rund 37% gefunden. Die erst kürzlich veröffentlichte Untersuchung von Schäfer *et al.* (2009) an 93 HCV-Patienten (44% Männer) zeigte, dass es im Verlauf der Therapie mit Pegintron/Ribavirin zu einer Reduktion der 5-HT-Konzentration in Thrombozyten kommt, die nach 1 Monat rund 20% und nach 6 Monaten rund 30% im Vergleich zum Ausgangswert betrug. In dieser Studie entwickelten 31 Patienten unter der IFN- $\alpha$ -Therapie eine Depression (Hospital Anxiety and Depression Scale  $\geq 9$  Punkte).

Eine IFN- $\alpha$ -induzierte Reduktion der 5-HT-Konzentration in Thrombozyten trotz des gleichzeitigen Anstiegs in der Aufnahmeaktivität bei einigen Patienten deutet darauf hin, dass die 5-HT-Synthese durch das IFN- $\alpha$  beeinflusst wird. Hierbei spielt wahrscheinlich die reduzierte TRP-Verfügbarkeit eine Rolle, die dadurch einen verstärkten TRP-Katabolismus unter IFN- $\alpha$  hervorruft (Brown *et al.*, 1991; Capuron *et al.*, 2003). So wurde z.B. gezeigt, dass eine einmalige intravenöse Gabe von Interferon- $\gamma$  die TRP-Konzentration im Plasma bis zu 80% senken kann (Byrne *et al.*, 1986). Da die 5-HT-Synthese im Gehirn (und anderen Organen) von der TRP-Verfügbarkeit beeinflusst wird, geht man davon aus, dass die depressive Symptomatik, die bei der Behandlung von Tumor-Patienten oder HCV-Patienten mit IFN- $\alpha$  entstehen kann, mit einer reduzierten TRP-Verfügbarkeit im Plasma assoziiert ist.

Eine Fallbeschreibung berichtet über drei depressive Patienten mit HCV-Erkrankung und erniedrigten TRP-Konzentrationen im Plasma (2 davon mit IFN- $\alpha$ -induzierter Depression), welche nach zusätzlicher Gabe von TRP zu der bestehenden Therapie mit Antidepressiva oder nur mit TRP als Monotherapie eine deutliche Besserung der Symptomatik zeigten (Schäfer *et al.*, 2008).

In der Studie von Capuron *et al.* (2002) an Tumorpatienten, die mit IFN- $\alpha$  behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Depressivität, gemessen mit der Montgomery und Asberg Depressionsskala (MADS), signifikant vom Grad des TRP-Abfalls im Plasma abhängig ist. D.h. Patienten mit dem stärksten Abfall in der TRP-Konzentration eine Woche nach der

Behandlung hatten hohe Scores auf der MADS. Bei 18 HCV-Patienten konnten Russo *et al.* (2005) nach einer 2-monatigen Behandlung mit IFN- $\alpha$  keinen signifikanten Abfall der mittleren TRP-Konzentration im Vergleich zum Ausgangsmittelwert feststellen. Dennoch wurde bei 7 der 18 Patienten ein deutlicher TRP-Abfall beobachtet, der mit einer erhöhten Reizbarkeit assoziiert war.

#### **4.3.2 Verlaufsunterschiede zwischen IFN-depressiven und nichtdepressiven**

##### **HCV-Patienten**

Interessanterweise hat die durch IFN- $\alpha$  hervorgerufene rasche Erhöhung der thrombozytären 5-HT-Aufnahme bei etwa der Hälfte der Patienten vorwiegend keine depressionsauslösende Wirkung gezeigt, was theoretisch zu erwarten wäre. Eine erhöhte SERT-Aktivität im ZNS und die dadurch verminderte 5-HT-Verfügbarkeit im synaptischen Spalt wird als ein bedeutsamer Faktor für die Entstehung einer Depression gesehen (Franke *et al.*, 2000). Nur bei 3 der 24 Patienten (12,5%) mit einem Anstieg der thrombozytären 5-HT-Aufnahme unter IFN- $\alpha$  wurde eine Depression diagnostiziert. Von 22 Patienten ohne deutliche Anstiege in der 5-HT-Aufnahmeaktivität haben dagegen 7 (31,8%) eine Depression entwickelt. Eine Aktivitätserhöhung des SERT unter IFN- $\alpha$  scheint also keine ausreichende Bedingung für die Entwicklung einer depressiven Symptomatik bei IFN- $\alpha$ -behandelten HCV-Patienten zu sein. Es kann vermutet werden, dass bei dieser Patientengruppe entweder protektive Faktoren vorgelegen haben, oder andere Störungen im Prozess der serotonergen Informationsübertragung bedeutsamer waren.

Beide Gruppen zeigten während der IFN- $\alpha$ -Therapie unterschiedliche Verläufe der 5-HT-Aufnahmeaktivität. Die IFN- $\alpha$ -depressiven Patienten wiesen keine wesentliche Steigerung der 5-HT-Aufnahmeaktivität auf (Abb. 12). 70% der IFN- $\alpha$ -depressiven Patienten (7 von 10) zeigten zum Zeitpunkt T2 keinen Aktivitätsanstieg. Im Gegensatz dazu konnte ein ausgeprägter Anstieg der 5-HT-Aufnahmeaktivität bei den non-depressiven Patienten beobachtet werden.

Da die meisten IFN- $\alpha$ -induzierten Depressionen innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen auftreten und nur gelegentlich erst nach 3-6 Monaten (Schäfer *et al.*, 2002; Hauser *et al.*, 2002), kann vermutet werden, dass bei dieser Patientengruppe protektive Faktoren vorgelegen haben.

Die thrombozytäre 5-HT-Aufnahmeaktivität wurde in der Vergangenheit häufig bei unbehandelten depressiven Patienten untersucht, die Ergebnisse sind jedoch inkonsistent. Es wird bevorzugt über eine verminderte maximale 5-HT-Aufnahmeaktivität ( $V_{max}$ ) bei depressiven Patienten berichtet, andere Studien haben jedoch keine Unterschiede gefunden (Roggenbach *et al.*, 2007; Grahame-Smith, 1989; Sheline *et al.*, 1995; Neuger *et al.*, 1997; Turner *et al.*, 2005; Fisar *et al.*, 2008; Oxenkrug 1979; Quintana, 1989; Schäfer *et al.*, 2003). Die Arbeitsgruppe um Meltzer deutete die signifikant verminderte  $V_{max}$  der 5-HT-Aufnahme in Thrombozyten bei depressiven Patienten ( $n = 40$ ) als Adaptationsmechanismus, um den postulierten 5-HT-Mangel auszugleichen (Meltzer *et al.*, 1983).

Was die kleine Gruppe der IFN- $\alpha$ -depressiven Patienten betrifft, so muss bemerkt werden, dass hier offenbar das Ausbleiben eines IFN- $\alpha$ -induzierten Anstieges in der thrombozytären 5-HT-Aufnahmeaktivität dominierte. Über die Gründe für diesen Effekt kann nur spekuliert werden. Das Ergebnis weist darauf hin, dass bei diesen Patienten die SERT-Expression unter IFN- $\alpha$  möglicherweise nicht ansteigt. Es ist nicht auszuschließen, dass dieser Effekt mit der Viruslast zusammenhängen könnte, da diese, anders als bei den Dep<sup>r</sup> Patienten, nach 2 Behandlungswochen nur leicht reduziert wurde und auf einem hohen Niveau blieb (Abb. 15). Auch Raison beobachtete, dass innerhalb der ersten Therapiewochen mit pegyliertem IFN-alpha-2b und Ribavirin bei HCV-Patienten, solche Patienten mit deutlicher Zunahme depressiver Symptome, eine schlechte antivirale Response hatten (Raison *et al.*, 2005). Bedingt durch die Komplexität des 5-HT-Aufnahmemechanismus in Thrombozyten, der von mehreren Faktoren abhängig (Alter und Größe der Thrombozyten, Geschlecht, Alter), und noch nicht vollständig verstanden ist, sind die divergierenden Studienergebnisse nachvollziehbar. Unter einer immunmodulatorischen Therapie mit IFN- $\alpha$  treten noch nicht vollständig geklärte Mechanismen hinzu, wodurch eine eindeutige Zuordnung der Ergebnisse erschwert wird.

Bei genauerer Betrachtung der differierenden Studienergebnisse, ist festzustellen, dass die eingesetzten laborchemischen Analysemethoden sich über die Jahrzehnte verändert haben und immer spezifischer geworden sind. Darüber hinaus war das Design der Studien anders konzipiert als in der vorgelegten Arbeit, so dass ein direkter Ergebnisvergleich nur bedingt möglich ist.

Bezüglich des Verhaltens der thrombozytären 5-HT-Konzentration im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Behandlung, konnte in beiden Gruppen (Depr<sup>+</sup>/Depr<sup>-</sup>) eine kontinuierliche Abnahme festgestellt werden (Abb. 13). In der Gruppe der Depr<sup>+</sup> kam es nach der vierten Therapiewoche zu einer Stabilisierung der Werte. Aufgrund geringer Fallzahlen waren jedoch keine Signifikanzen nachweisbar. Dieses Ergebnis deckt sich mit den bisherigen Untersuchungen zu dieser Thematik, die an anderer Stelle (siehe Abschnitt 4.3.1) bereits diskutiert wurden (Russo *et al.*, 2005; Bonaccorso *et al.*, 2002; Fontana *et al.*, 2008). Da der beobachtete Abfall der thrombozytären 5-HT-Konzentration im Durchschnitt in beiden Gruppen zu allen Messpunkten auftrat, und es keine eindeutigen quantitativen Unterschiede im Gruppenvergleich Depr<sup>+</sup> vs. Depr<sup>-</sup> gab (bis auf den Baseline-Wert, Tab. 9), kann vermutet werden, dass eine Reduktion der 5-HT-Synthese unter IFN- $\alpha$  an sich keine hinreichende Voraussetzung für die Entstehung einer klinisch relevanten Depression sein dürfte. Diese Vermutung wird unterstützt durch die Beobachtung, dass bei den IFN- $\alpha$ -behandelten Patienten nicht die aktuelle 5-HT-Konzentration in Thrombozyten, sondern ihre relative Änderung bezogen auf den Ausgangswert vor der Behandlung mit der Schwere der depressiven Symptome korreliert. Wie die Abb. 14 für den Messzeitpunkt T2 zeigt, tendieren Patienten mit stärkerem Abfallen der 5-HT-Konzentration zur höheren T-Werten der Skala ‚Depressivität‘. Maes folgerte, dass eine Abnahme der 5-HT-Konzentration ursächlich für die Entstehung depressiver Syndrome sein könnte (Maes, 1995).

In einer kürzlich erschienen Übersichtsarbeit wurde versucht den Begriff ‚serotonerge Vulnerabilität‘ im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen zu präzisieren (Jans *et al.*, 2007). Danach kann eine erhöhte Sensibilität für eine diskrete 5-HT-Dysregulation bei kaum noch vorhandenen Kompensationsmechanismen zu depressiven Syndromen führen. Dahingehend könnte auch das hier aufgezeigt Ergebnis interpretiert werden. Das bedeutet, dass eine verhältnismäßig geringe Auslenkung einzelner Neurotransmitter, wie auch bei dem hier vorgelegten Ergebnis, zu einer komplexen kaskadenartigen Veränderung im Transmitterhaushalt

führen kann. Es tritt offenbar schon kurz nach Therapiebeginn, in der Gruppe der depressiven HCV-Patienten, eine vergleichsweise starke IFN- $\alpha$ -induzierte Verminderung der 5-HT-Konzentration ein. Die Auswirkung des IFN- $\alpha$  auf die 5-HT-Konzentration kann auch hier als ein begünstigender Faktor für die Entwicklung einer Depression bei vulnerablen Patienten angesehen werden. Andererseits muss festgestellt werden, dass ein großer Teil der HCV-Patienten auf die Reduktion der 5-HT-Konzentration nicht mit einer depressiven Symptomatik reagiert.

Es kann postuliert werden, dass bei endogenen Depressionen und den IFN- $\alpha$ -induzierten Depressionsformen ähnliche zentrale serotonerge Mechanismen wirken. Dennoch, die Annahme einer reduzierten serotonergen Aktivität als ein spezifischer Marker für Depressionen wird heute differenzierter gesehen, da nicht alle depressiven Patienten Abweichungen im 5-HT-System zeigen, und nicht alle depressiven Patienten sprechen auf eine antidepressive Therapie mit SSRI an. Eine reduzierte serotonerge Aktivität wird aber zunehmend als ein biologischer Risikofaktor für Stimmungsänderungen bei vulnerablen Personen, unabhängig von der primären psychiatrischen (oder internistischen) Diagnose gesehen (Jans *et al.*, 2007). An dieser Stelle stellt sich die Frage, unter welchen Bedingungen und zu welchem Zeitpunkt dieser Risikofaktor bei HCV-Patienten bevorzugt auftritt und zu einer Depression führt, und in welchem Maße sich dies anhand der thrombozytären 5-HT-spezifischen Parameter abbilden lässt. Die vorliegenden Ergebnisse belegen die Brauchbarkeit der Thrombozytenuntersuchung zur Bewertung der serotonergen Aktivität. Sie machen deutlich, dass unter der IFN- $\alpha$ -Behandlung zum Teil gravierende Veränderungen im 5-HT-System bei HCV-Patienten stattfinden. Sie geben jedoch keine eindeutige Antwort darauf, weshalb einige dieser Patienten eine klinisch relevante Depression entwickeln und andere nicht.

Trotz der teils signifikanten Ergebnisse sind Aussagen über ein erhöhtes Depressionsrisiko anhand verminderter thrombozytärer 5-HT-Konzentration nur bedingt möglich, da es sich hierbei einerseits um eine kleine Kohorte handelt und andererseits die genauen ätiopathologischen Mechanismen depressiver Syndrome, insbesondere unter einer immunmodulatorischen Therapie, noch nicht hinreichend geklärt sind. Möglicherweise hat auch eine geringe virale Ansprechrate Einfluss auf psychodynamische Prozesse, die ihrerseits depressionsähnliche Syndrome auslösen können (Fontana *et al.*, 2008). Es bedarf hierzu genauerer Analysen, die eine größere

Studienteilnehmerzahl, eine längerfristige Beobachtung und spezifische, sowie einheitliche psychometrische Verfahren zur Grundlage haben sollten.

#### **4.4 Psychometrie mit Hilfe des BSI-Fragebogens**

Als psychometrisches Verfahren wurde in der vorliegenden Untersuchung der Selbstbewertungsfragebogen BSI verwendet. Dieser Fragebogen wurde jedoch bei der Einstufung der Symptomatik als ‚klinisch relevante Depression‘ nicht herangezogen, Die Diagnose wurde ausschließlich auf Grund der standardisierten klinischen Exploration (gemäß ICD-10/DSM-IV) gestellt. Bei der späteren Datenanalyse stellte sich eine gute Übereinstimmung zwischen der Selbstbewertung und der Fremdbewertung heraus. Einige frühere Studien haben ausschließlich Selbstbewertungsfragebögen der Patienten für die Einstufung ‚depressiv‘ oder ‚nicht depressiv‘ verwendet. Die Brauchbarkeit und gute Akzeptanz des BSI bei HCV-Patienten wurde bereits in einer früheren Studie von Fontana *et al.* gezeigt (Fontana *et al.*, 2002).

Neun der 45 HCV-Patienten (= 20%) zeigten vor Therapiebeginn (T1) auf der Skala ‚Depressivität‘ Werte, die im subklinischen, oder klinischen Bereich lagen. Sechs der Patienten mit subklinischen Werten entwickelten im Verlauf eine klinisch relevante Depression. Bereits zu diesem Zeitpunkt ließen sich signifikante Unterschiede bei den T-Werten zwischen der Gruppe der depressiven und nicht depressiven Patienten nachweisen. Patienten mit einer IFN- $\alpha$ -induzierten Depression hatten zu allen Zeitpunkten höhere mittlere T-Werte (Abb. 16).

Die prä-therapeutisch erhöhten T-Werte und die thrombozytäre 5-HT-Konzentration korrelierten in der Gruppe der männlichen HCV-Patienten positiv signifikant miteinander (Abb. 9). Diese Beobachtung ist insofern interessant, als eine hohe thrombozytäre 5-HT-Konzentration, gepaart mit einer hohen 5-HT-Aufnahmeaktivität, besonders bei Männern mit hohen T-Werten, auf eine reduzierte extrazelluläre 5-HT-Konzentration hinweist und somit der theoretischen Erwartung entspricht. In der Gruppe der Frauen zeigte sich hingegen keine Beziehung dieser Parameter.

Bisher sind nur wenige Publikationen mit einem direkten Gruppenvergleich für den Verlauf psychometrischer Variablen, wie er hier vorgelegt wurde, erschienen. Die Arbeitsgruppe um

Fontana beschreibt sehr anschaulich in einer Untersuchung an 26 HCV-Patienten, die sich einer Interferon- $\alpha$ -Therapie unterzogen, erhöhte T-Werte im BSI depressiver Patienten ( $n = 15$ ) innerhalb der ersten 24 Therapiewochen. Erhöhte T-Werte waren aber auch bereits vor Therapiebeginn in der Gruppe der späterhin depressiven Patienten, nachweisbar (Fontana *et al.*, 2002).

Diese prä-therapeutisch erhöhten T-Werte spiegeln möglicherweise ein subklinisch psychisches Belastungsniveau wider, und könnten als syndromales ‚Bahnungsphänomen‘ einer beginnenden Depression gewertet werden. Offenbar ist der BSI ein geeignetes Screeninginstrument, um frühe subklinische Depressionssymptome die nicht zwangsläufig den Kriterien des DSM-IV, bzw. des ICD 10 entsprechen, herauszufiltern. Es kann demzufolge vermutet werden, dass nicht nur eine IFN- $\alpha$ -Behandlung, sondern auch die HCV-Erkrankung selbst depressive Belastungsprozesse hervorruft, die sich im BSI-Fragebogen (Item ‚Depressivität‘) frühzeitig abbilden lassen. Andererseits ist bekannt, dass ein gewisser Prozentsatz von Patienten mit HCV bereits vor der IFN- $\alpha$ -Behandlung eine manifeste Depression aufweisen (Fontana *et al.*, 2002). In der vorliegenden Verlaufsuntersuchung wurden diese Patienten ( $n = 4$ ) ausgeschlossen. Bezogen auf die Gesamtzahl aller zunächst eingeschlossenen Patienten, entspricht dies 5,9 %.

Es darf nicht übersehen werden, dass neuropsychiatrische Veränderungen, insbesondere depressive Phänomene von den somatischen Nebenwirkungen (‚malaise‘ oder ‚fatigue‘) des Interferons klinisch nur schwer zu unterscheiden sind und sich dies im Antwortverhalten (Selbstrating-Fragebögen) niederschlagen kann. Bisher existieren kaum Studien die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt haben, so dass das vorliegende Ergebnis nicht unmittelbar verglichen werden kann. In einer Untersuchung an Melanompatienten und endogen Depressiven kam man zu dem Schluss, dass es eine große Überlappung der klinischen Depressionssymptomatik gibt, sei es Zytokin-induziert oder idiopathisch (Capuron *et al.*, 2009). Es ist kritisch anzumerken, dass es sich in der vorgelegten Untersuchung um kleine Kohorten handelt und das BSI als Selbstratinginstrument ein Bias erzeugen kann. Eine eingehende prospektive Untersuchung mit der Fragestellung nach dem Voraussagewert des Items ‚Depressivität‘ mit einer größeren Kohorte wäre wegen der klinischen Bedeutsamkeit sinnvoll.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Der Einsatz von IFN- $\alpha$  ist mittlerweile ein fester Bestandteil der HCV-Therapie. In neueren Untersuchungen verdichteten sich die Hinweise auf eine Zytokin-vermittelte Störung der 5-HT-Neurotransmission, die als Ursache für die Entwicklung einer Depression bei ca. 20-40 % der IFN- $\alpha$ -behandelten HCV-Patienten in Frage kommt. Daher war das Ziel dieser Studie, den thrombozytären 5-HT-Stoffwechsel bei HCV-Patienten im Verlauf einer IFN- $\alpha$ -Therapie zu untersuchen und zu klären, in wieweit sich Patienten mit und ohne IFN- $\alpha$ -induzierter Depression unterscheiden. Zusätzlich sollte die subjektive Belastung anhand des Items ‚Depressivität‘ des BSI-Fragebogens ermittelt werden, um so einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Veränderung der peripheren serotonergen Parameter und depressiver Phänomene nachweisen zu können. Daneben wurden die serotonergen Parameter der HCV-Patienten mit gesunden Kontrollen (n = 127) und stationären Patienten mit der Diagnose einer leichten bis mittelgradigen Depression (n = 58) verglichen. Obwohl die untersuchte Stichprobe der HCV-Patienten mit n = 57 im Vergleich zu anderen Studien mit ähnlicher Thematik recht umfangreich war, wird die Interpretation der Ergebnisse dadurch erschwert, dass letztendlich nur 11 Patienten (7 Männer/4 Frauen) eine klinisch relevante Depression im Verlauf der Behandlung entwickelten und die Datensätze nicht immer vollständig waren. Trotz dieser Einschränkung können einige allgemeine Aussagen getroffen werden.

Die Untersuchungen an Thrombozyten haben in Übereinstimmung mit einigen Literaturdaten eine schnelle Reduktion der thrombozytären 5-HT-Konzentration im Verlauf der Behandlung bei allen Patienten gezeigt. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf eine globale Unterdrückung der 5-HT-Synthese durch IFN- $\alpha$  zurückzuführen, da die 5-HT-Aufnahmeaktivität in Thrombozyten nicht einer gleichgerichteten Veränderung unterlag. Neu, und für HCV-Patienten bisher nicht beschrieben, war die Beobachtung, dass im Verlauf der Behandlung die Aktivität des SERT bei einem Teil der Patienten rasch zugenommen hat. Dieses Ergebnis bestätigt somit die tierexperimentellen Befunde und Untersuchungen an Zelllinien. Bei einem Teil der Patienten trat dieser Anstieg jedoch nicht auf. Dies steht im Widerspruch zum Abfall des 5-HT-Gehaltes in Thrombozyten und deutet gleichzeitig darauf hin, dass Interferon- $\alpha$  auf mehreren Ebenen im serotonergen System wirksam ist und dass es hierbei individuelle Unterschiede geben könnte.

Dieses Ergebnis spricht dafür, dass weitere Untersuchungen an sehr großen Stichproben notwendig sind, um mögliche Subgruppen innerhalb der HCV-Patienten zu erkennen und zu beschreiben. Inwieweit Veränderungen der thrombozytären serotonergen Parameter einen prognostischen Wert für die Entwicklung einer IFN- $\alpha$ -induzierten Depression haben können, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Gruppe der IFN-Dep<sup>+</sup>, verfehlten Vergleiche mit der IFN-Dep<sup>-</sup> Gruppe häufig das Signifikanzniveau. Ein fehlender Anstieg in der 5-HT-Aufnahmeaktivität im Verlauf der Behandlung ist jedoch als ein typisches Merkmal der IFN-Dep<sup>+</sup> Gruppe hervorzuheben. Diese Beobachtung ist insofern ungewöhnlich, als einige Autoren theoretisch einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg in der SERT-Aktivität unter IFN und der Entwicklung depressiver Syndrome erwarten. In der vorliegenden Untersuchung haben jedoch gerade die Patienten, die im Verlauf der Therapie keine Depression entwickelt haben, Anstiege in der 5-HT-Aufnahmeaktivität gezeigt. Das Ergebnis der vor-therapeutisch signifikant höheren 5-HT-Aufnahmeaktivität (mit signifikant höherer Wertevariabilität) und 5-HT-Konzentration der HCV-Gruppe insgesamt, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, war unerwartet. Zwar werden Störungen im serotonergen System bei HCV-Patienten vermutet, es liegen jedoch keine vergleichenden Untersuchungen diesbezüglich vor.

Bei der Interpretation thrombozytärer 5-HT-Parameter könnte eine Thrombozytopenie eine wichtige Rolle spielen. Deshalb wurde dieser Aspekt bei der Datenanalyse besonders berücksichtigt. Es konnte gezeigt werden, dass bereits vor Beginn der IFN- $\alpha$ -Therapie bei den Patienten eine erhebliche Verminderung der Thrombozytenzahlen (Männer 30,4%, Frauen 22,2%) vorlag und sich diese Tendenz bei den Männern, im Gegensatz zu den Frauen, im Verlauf weiter fortsetzte. Die Ergebnisse deuten auf mögliche geschlechtsbedingte Unterschiede hin. So wurden besonders höhere 5-HT-Aufnahmeaktivitäten vor der IFN- $\alpha$ -Therapie bei Männern mit einer Thrombozytopenie gefunden. Es ist nicht bekannt, inwiefern unter einer IFN- $\alpha$ -Therapie geschlechtsspezifische Faktoren einen Einfluss auf die Thrombozytenzahl nehmen. Demzufolge ist es bedeutsam, vor und während einer IFN- $\alpha$ -Behandlung neben den serotonergen Parametern die Thrombozytenzahlen zu berücksichtigen. Hinsichtlich der Frage nach dem Einfluss von Alter und Geschlecht stellte sich heraus, dass sich die untersuchte Stichprobe der unbehandelten HCV-Patienten (mit normwertigen Thrombozyten) von der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet.

Die durchschnittliche 5-HT-Konzentration war, sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen rund 27-30% höher als bei den entsprechenden Kontrollen. Die parallel bestimmte 5-HT-Aufnahmeaktivität zeigte jedoch nur bei den Frauen eine Tendenz zu höheren Werten. Interessanterweise korrelierte die 5-HT-Konzentration mit der 5-HT-Aufnahmeaktivität jedoch nur bei den männlichen HCV-Patienten. Die Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass die HCV-Patienten mit primär höherer 5-HT-Konzentration in den Thrombozyten, unter der IFN- $\alpha$ -Behandlung eher eine klinisch relevante Depression entwickeln. Patienten, die depressiv wurden hatten vor der Therapie und in den ersten 2 Therapiewochen mit IFN- $\alpha$  eine, wenngleich auch nicht signifikante, höhere Viruslast als die IFN-Dep<sup>-</sup> Gruppe. Bei der differenziellen Betrachtung der Geschlechter wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Dennoch bleibt festzuhalten, dass sich besonders bei Männern eine Assoziation zwischen der hohen Viruslast und einer erhöhten Depressionsinzidenz abzeichnete. Eine weitere bemerkenswerte Feststellung konnte gemacht werden: Patienten mit einer stärkeren Reduktion der 5-HT-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert tendierten zu höheren Depressivitätsscores im BSI. Erwartungsgemäß entwickelte die Mehrzahl der Patienten, die prä-therapeutisch erhöhte Fragebogenwerte aufwiesen, im Verlauf eine klinisch relevante Depression. Auf Grund der vorgelegten Ergebnisse kann vermutet werden, dass die thrombozytären Parameter 5-HT-Aufnahmeaktivität und 5-HT-Konzentration geeignet sind, um die Effekte einer IFN- $\alpha$ -Therapie auf das serotonerge System bei HCV-Patienten zu verfolgen. Die Ergebnisse deuten diesbezüglich auf mögliche Unterschiede zwischen IFN-Dep<sup>+</sup> und IFN-Dep<sup>-</sup> hin, müssen jedoch als vorläufig betrachtet werden, da die IFN-Dep<sup>+</sup> Gruppe sehr klein war.

Für zukünftige ähnlich geartete Studien wäre es wichtig, folgende Aspekte besonders zu beleuchten: mögliche Geschlechtsunterschiede in der Depressionsinzidenz, Beitrag der Viruslast zur Schwere der depressiven Symptome, sowie Differenzierung der Patienten nach ihrer Thrombozytenzahl.

## 6. Literaturverzeichnis

1 Abraham H., Degli-Esposti S., Marino L. (1999). Seroprevalence of hepatitis C in a sample of middle class substance users. *J Addict Dis* **18**, 77-87.

2 Alberti A., Chemello L., Benvegna L. (1999). Natural history of hepatitis. *J Hepatol* **31**, 17-24.

3 Aranda E., Pizaro M., Pereira J., *et al.* (1994). Accumulation of 5-hydroxytryptamine by aging platelets: studies in a model suppressed thrombopoiesis in dogs. *Thromb Haemost* **71(4)**, 488-92

4 Aranda E., Pereira J., Ajenjo C., *et al.* (1996). *Thromb Res* **84(1)**, 67-72.

5 Arck P. (2008). Early risk factors for miscarriage: A prospective cohort study in pregnant women. *Repr Bio Medicine Online* **17**, 101-113.

6 Armstrong G., Alter M., McQuillan G., *et al.* (2000). The past incidence of hepatitis C virus infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the united states. *Hepatology* **31**, 777-782.

7 Anisman H., Merali Z. (1999). Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure. *Adv Exp Med Biol* **461**, 199-233.

8 Anisman H. (2009). Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: Implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* **34(1)**, 4-20.

9 Asnis G., De La Garza R. (2006). Interferon induced depression in chronic hepatitis C: A review of it's prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol* **40(4)**, 322-35.

10 Asberg-Wistedt A., Hasselmark L., Stain-Malmgren R., *et al.* (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)**, 374-80.

11 Bain B. (1996). Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* **49(8)**, 664-6.

12 Banks W. (1991). Physiology and pathology of the blood-brain barrier: Implications for microbial pathogenesis, drug delivery and neurodegenerative disorders. *J Neurovirol* 1999;**5**:538-55.

13 Bergdahl E., Allard P., Alex L., *et al.* (2007). Gender differences in depression among the very old. *Int Psychogeriatr* **19(6)**, 1-16.

14 Bonaccorso S., Maes M., Puzella A. (2001). Immunotherapy with interferon-alpha in patient 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)**, 45-55.

15 Bonaccorso S., Marino V., Puzella A. (2002). 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 Psychopharmacology*. **22(1)**, 86-90.

16 Brassard D., Grace M., Bordens R. (2002). Interferon-alpha as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol* **71**, 565-581.

17 Brown R., Ozaki Y., Data S., *et al.* (1991). Implications of interferon-induced tryptophan catabolism in cancer, auto-immune diseases and AIDS. *Adv Exp Med Biol* **294**, 425-35.

18 Bull S., Pariante C., Huezo-Diaz P. (2008). Functional polymorphism in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Mol Psychiatry*

- 19 Byrne G., Lehmann L., Kirschbaum J., *et al.* (1986). Induction of tryptophan degradation in vitro and in vivo: a gamma interferon-stimulated activity. *J Interferon Res* **6(4)**, 389-96.
- 20 Capuron L., Ravaud A. (1999). Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patients initial affective state. *N Engl J Med* **340(17)**, 1370.
- 21 Capuron L., Ravaud A., Neveu P. (2002). Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002;**7**:468-73.
- 22 Capuron L., Miller A., Dantzer R. (2003). Neuro-immune interactions in psychopathology with the example of interferon-alpha-induced depression. *J Soc Biol* **197(2)**, 151-6.
- 23 Capuron L., Fornwalt F., Knight B., *et al.* (2009). Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *J Affect Disord*
- 24 Cozzi A., Moroni F., Zignego A. (2006). Low serum tryptophan levels, reduced macrophage IDO activity and high frequency of psychopathology in HCV patients. *J Viral Hepat* **13(6)**, 402-8.
- 25 Dafny N., Prieto-Gomez B., Reyes-Vasquez C. (1985). Does the immune system communicate with the central nervous system? Interferon modifies central nervous activity. *J Neuroimmunol* **9**, 1-12.
- 26 Dantzer R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: Mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* **933**, 222-234.
- 27 Dantzer R., O'Connor J., Freund G. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* **9**, 46-56.

- 28 D'Haenen H. (2001). Imaging the serotonergic system in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **251(Supp 2)**, 76-80.
- 29 Dentino A., Pieper C., Rao M., *et al.* (1999). Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* **47**, 6-11.
- 30 Derogatis L., Cleary P. (1977). Factorial invariance across gender for the primary symptom dimension of the SCL-90 R. *Br J Soc Clin Psychol* **16**, 347-56.
- 31 Derogatis L. (1993) Brief Symptom Inventory (BSI), administration, scoring and procedures manual, third edition. Minneapolis: *National Computer Services*.
- 32 Dieperink E., Willenbrink M., Ho S. (2000). Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry* **157**, 867-876.
- 33 Dunn A., Wang J., Ando T. (1999). Effects of cytokines on central neurotransmission. Comparison with the side effects of stress. *Adv Exp Med Biol* **461**, 117-127.
- 34 Dunn A. (2000). Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci* **917**, 608-17.
- 35 Dusheiko G. (2009). Thrombopoietin agonists for the treatment of thrombocytopenia in liver disease and hepatitis C. *Clin Liver Dis* **13**, 487-501
- 36 Figueras G., Perez V., San Martino O., *et al.* (2000). Pretreatment platelet 5-HT concentration predicts the short-term response to paroxetine in major depression. *Biol. Psychiatry* **47(9)**, 846-7.
- 37 Fisar Z., Vevera J., Kalisova L., *et al.* (2008). Platelet serotonin uptake in drug naive depressive patients before and after treatment with citalopram. *Psychiatry Res* **161(29)**, 185-94.
- 38 Fontana R., Schwartz S., Gebremarian A., *et al.* (2002). Emotional distress during interferon-alpha-2b and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. **43**, 378-85.

- 39 Fontana R., Stoddard A., Kronfol Z., *et al.* (2008). Changes in mood states and biomarkers during Peginterferon and Ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*
- 40 Franke G. (1995). Brief Symptom Inventory von L.R. Derogatis, Deutsche Version, Göttingen: Beltz Test GmbH.
- 41 Franke L., Müller-Oerlinghausen B. (2000). Serotonergic platelet variables in unmedicated patients suffering from major depression and healthy subjects: Relationship between 5-HT content and 5-HT uptake. *Life Sci* **67(3)**, 301-5.
- 42 Franke L. (2003). Thrombozytäre 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahmeaktivität bei mono- und bipolaren Depressionen, geschlechtsspezifische Unterschiede und Suizidalität. Aus: Neurobiologie suizidalen Verhaltens, S. Roderer Verlag Regensburg: *Suizidologie* Band 11, 85-105.
- 43 Franke L., Schewe H., Uebelhack R., *et al.* (2003a). High platelet-serotonin uptake activity is associated with a rapid response in depressed patients treated with amitriptyline. *Neurosci Lett* **345(2)**. 105-108.
- 44 Franke L., Schewe H., Uebelhack R., *et al.* (2003b). Platelet 5-HT uptake and gastrointestinal symptoms in patients suffering from major depression. *Life Sci* **74(4)**, 521-531.
- 45 Franke L., Schmidtmann M., Riedl A., *et al.* (2009). Serotonin transporter activity and serotonin concentration in platelets of patients with irritable bowel syndrome: effect of gender. *J Gastroenterol*.
- 46 Frazer A., Hensler J. (1994). Serotonin in basic neurochemistry: Molecular, cellular and medical aspects, 5th Ed. *Raven Press, Ltd.*, New York, 238-308.
- 47 Fried M., Shiffman M., Reddy K., *et al.* (2002). Peginterferon alfa2-a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 975-982.

- 48 Ganser A., Carlo-Stella C., Greher J., *et al.* (1987). Effect of recombinant interferons alpha and gamma on human bone marrow-derived megacaryocytic progenitor cells. *Blood* **70**(1987), 1173-9.
- 49 Gaspar P., Cases O., Maroteaux L. (2003). The developmental role of serotonin: News from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci* **4**, 1002-12.
- 50 Gleiter H., Volz H., Möller H. (1999). Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Pharmakologie und therapeutischer Einsatz. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1-160.
- 51 Goldbecker A., Weissenborn K., Tryc A., *et al.* (2009). Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis* **24**, 197-210.
- 52 Gohier B., Goeb J., Rannou-Dubas K. (2003). Hepatitis C, alfa interferon, anxiety and depression disorders: A prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry* **4**, 115-18.
- 53 Grahame-Smith D. (1989). Serotonin function in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* **350**, 7-12.
- 54 Green A. (2006). Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol* **147**(Supp 1), 1-160.
- 55 Guicheney P. (1988). Human platelet serotonin content: methodological aspects and physiological variations. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **10**(4), 253-8.
- 56 Häussinger D., Niederau C. (2001). Hepatitis C. *Ex libris, Roche*, Band 8.
- 57 Hauser P., Howell C., Khosla J., *et al.* (2002). A prospective study of the incidence of open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* **7**(9), 942-7.

58 Hayley S., Poulter M., Merali Z. (2005). The pathogenesis of clinical depression: Stressor-and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience* **135**, 659-78.

59 Hayley S., Anisman H., Merali Z. (2003). Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: Implications for depressive illness. *Stress* **6(1)**, 19-32.

60 Herwig S., Su Q., Zhang W., *et al.* (1996). Distinct temporal patterns of defensin mRNA regulation during drug-induced differentiation of human myeloid leukemia cells. *Blood* **87(1)**, 350-64.

61 Hori T., Katafuchi T., Take S. (1998). Neuroimmunomodulatory actions of hypothalamic interferon-alpha. *Neuroimmunomodulation* **5**, 172-7.

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

63 Hoyer D., Clarke D., Fozard J. (2002). International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine. *Pharmacol Rev* **46(2)**, 157-203.

64 Hrdina P., Bakish D., Ravindran A., *et al.* (1997). Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatry Res* **66(2-3)**, 73-85.

65 Hu S., Sheng W., Ehrlich L., *et al.* (2000). Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation* **7**, 153-159.

66 Huether G., Rüther E. (1999). Das serotonerge System. Unimed Bremen, *Science*, 1-112.

67 Iga D., Tomimatsu M., Endo H., *et al.* (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)**, 417-423.

- 68 Jans L., Riedel W., Markus C., *et al.* (2007). Serotonergic vulnerability and depression: Assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* **12(6)**, 522-543.
- 69 Jaeckel E., Cornberg M., Wedemeyer H., *et al.* (2001). Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* **345**, 1452-1457.
- 70 Kaufman E., Garfunkel A., Hertz D. (1991). Comparison between the psychopathological profile of dental anxiety patients and an average dental population. *Int J Psychosom* **38**, 52-7.
- 71 Kessler R., McGonagle K., Hughes M., *et al.* (1994). Sex and depression in the National Comorbidity Survey II. Cohort effects. *J Affect Disord* **30**, 15-26.
- 72 Kovacic Z., Heningsberg N., Pivac N., *et al.* (2008). Platelet serotonin concentration and suicidal behavior in combat related posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **32(2)**, 544-51
- 73 Kraus M., Scheurlen M., Schäfer A., *et al.* (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alf-2b-therapy. *J Clin Psychiatry* **64(6)**, 708-14.
- 74 Kraus M., Al-Taie O., Schäfer A., *et al.* (2007). Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. **132(4)**, 1279-86.
- 75 Kronfol Z., Remick D. (2000). Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* **157**, 683-684.
- 76 Leifeld L., Spengler U., Sauerbruch T. (2000). Klinik und Diagnostik der Hepatitis C. *Dtsch Med Wschr* **125**, 1471-1474.
- 77 Leonard B., Song C. (1996). Stress and the immune system in the etiology of anxiety and depression. *Pharmacol Biochem Behav* **54**, 299-303.

78 Lesch K., Wolozin B., Murphy D., *et al.* (1993). Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: Identity with the brain serotonin transporter. *Neurochem* **60(6)**, 2319-22.

79 Le Quan-Bui K., Plaisant O., Leboyer M. (1984). Reduced platelet serotonin in depression. *Psychiatry Res* **13(2)**, 129-139.

80 Licinio J., Kling M., Hauser P. (1998). Cytokines and brain function: Relevance to interferon-alpha-induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol* **25**, 20-38.

81 Licinio J., Frost P. (2000). The neuroimmune-endocrine axis: Pathophysiological implications for the central nervous system cytokines and hypothalamus-pituitary-adrenal hormone dynamics. *Braz J Med Biol Res* **33(10)**, 1141-8.

82 Lindemann J., Isaacs A. (1957). Virus interference: The interferon. *Proc R Soc Med* **147**, 258.

83 Lotrich F., Pollock B., Ferrell R., *et al.* (2009). Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry*

84 Maes M., Meltzer H. (1995). The serotonin hypothesis of major depression. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York, Raven Press, 933-944.

85 Maes M., Bonaccorso S., Marino V., *et al.* (2001). Treatment with interferon-alpha of hepatitis C patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV activity, which is related to IFN-alpha-induced depressive and anxiety symptoms and immune action. *Mol Psychiatry* **6(4)**, 475-480.

86 Maes M., Bosmans E., Mihaylova I. (2007). The immune effects of TRYCATs (tryptophan catabolites along the IDO pathway): Relevance for depression-and other conditions characterized by tryptophan depletion induced by inflammation. *Neuro Endocrinol Lett* **28(6)**, 826-31.

- 87 Maes M. (2008). The cytokine hypothesis of depression: Oxidative & nitrosative stress and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett* **29(3)**, 287-91.
- 88 McDonald E., Mann A., Thomas H. (1987). Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet* 1175-1178.
- 89 McHutchinson J., Manns M., Patel K., *et al.* (2002). Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **123**, 1061-1069.
- 90 Maier K. (2000). Hepatitis-Hepatitisfolgen: Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen. *Thieme* 154-208.
- 91 Mann J. (1999). Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* **21(2 Supp)**: 99-105.
- 92 Meltzer H., Arora C., Tricou J., *et al.* (1983). Serotonin uptake in blood platelets and the dexamethasone suppression test in depressed patients. *Psychiatry Res* **8(1)**, 41-47.
- 93 Menkes D., McDonald J. (2000). Interferons, serotonin and neurotoxicity. *Psychological Medicine* **30**, 259-268.
- 94 Merimsky O., Chaitchik S. (1992). Neurotoxicity of interferon-alpha. *Anticancer Drugs* **3(6)**, 567-570.
- 95 Miller R., Steis R., Clark J., *et al.* (1989). Randomized trial of alpha-2b-interferon with or without indomethacin in patients with metastatic melanoma. *Cancer Res* **49**, 1871-1876.

- 96 Miller A. (2008). Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuro-immunology at the translational interface. *Brain Behav Immun*
- 97 Miyoaka H., Otsubo T., Kamijima K. (1999). Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry* **156**, 1120.
- 98 Monto A., Wright T. (2001). The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* **28**, 441-449.
- 99 Morikawa O., Sakai N., Obara H., *et al.* (1998). Effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol* **349(2-3)**, 317-24.
- 100 Mori N., Imamura M., Kawakami Y., *et al.* (Liver Study Group) (2009). Randomized trial of high-dose interferon-alpha-2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Correlation between amino acid substitutions in the core/NS5A region and virological response to interferon therapy. *J Med Virol* **81**, 640-9.
- 101 Morlan K, Tan S. (1998). Comparison of the Brief Psychiatric Rating Scale and the Brief Symptom Inventory. *J Clin Psychol* **54**, 885-894.
- 102 Mück-Seler D., Jakovljevic M., Pivac N. (1996). Platelet 5-HT concentrations and suicidal behavior in recurrent major depression. *J Affect Disord* **39(1)**, 73-80.
- 103 Müller N., Schwarz M. (2007). The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: Towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* **12(11)**, 988-1000.
- 104 Myint A., Leonard B., Schwarz M., *et al.* (2009). Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukin treatment. *Metabol Brain Dis* **24(1)**, 55-68.

- 105 Naughton M., Mulrooney J., Leonard B. (2000). A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol* **15(6)**, 397-415.
- 106 Neuger J., Stain-Malmgren R., El Khoury A., *et al.* (1999). Platelet serotonin functions in untreated major depression. *Psychiatry Res* **85(2)**, 189-98.
- 107 Owens M., Nemerow C. (1994). Role of serotonin in the pathophysiology of depression: Focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* **40(29)**, 288-295.
- 108 Oxenkrug G. (1979). The content and uptake of 5-HT by blood platelets in depressive patients. *J Neural Transm* **45(4)**, 285-9.
- 109 Ortiz J., Artigas F., Gelpí E. (1988). Serotonergic status in human blood. *Life Sci* **43(12)**, 983-90.
- 110 Palitzsch K., Hottentrager B., Schlottmann K., *et al.* (1999). Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **11**, 1215-1220.
- 111 Pestka S. (2000). The human interferon alpha species and receptors. *Biopolymers* **55**, 254-287.
- 112 Pfeffer C., McBride P., Anderson G., *et al.* (1998). Peripheral serotonin measures in prepubertal psychiatric patients and normal children: Associations with suicidal behaviour and its risk factors. *Biol Psychiatry* **44(7)**, 568-577.
- 113 Plotkin S., Banks W., Kastin A. (2000). Comparison of saturable transport and extracellular pathways in the passage of interleukin-1 alpha across the blood-brain barrier. *J Neuroimmunol* **67**, 41-47.

114 Pollock B., Ferrell R., Rabinovitz M., *et al.* (2008). Risk for depression during Interferon-alpha treatment is affected by the serotonin-transporter polymorphism *Biol. Psychiatry* **65(4)**,344-8.

115 Poynard T., Badossa P., Opolon P. (1997). Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* **349**, 825-832.

116 Quesada J., Talpaz M., Rios A. (1986). Clinical toxicity of interferons in cancer patients. *J Clin Oncol.* **4**, 234-243.

117 Quintana J. (1989). Platelet serotonin uptake dynamic changes in depression: Effects of long-term imipramine treatment and clinical recovery. *J Affect disord* **16(2-3)**, 322-42.

118 Raison C., Miller A., Borisov A., *et al.* (2005). Depression during interferon-alpha plus ribavirin therapy: Prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* **66(1)**, 41-8.

119 Raison C., Broadwell D., Borisov S., *et al.* (2005). Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav Immun* **19(1)**, 23-7.

120 Raison C., Borisov A., Maijer M. (2008). Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: Relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry*.

121 Rao M., Hawellek B., Papassotiropoulos A., *et al.* (1998). Upregulation of the platelet serotonin 2A receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients. *Neuropsychobiology* **38(2)**, 84-89.

122 Reichenberg A., Yirmiya R., Schuld A., *et al.* (2001). Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* **58**, 445-452.

123 Renault P., Hoofnagle J., Park Y. (1987). Psychiatric complications of long-term interferon-alpha therapy. *Arch Intern Med* **147(9)**, 1577-1580.

124 Renault P., Hoofnagle J. (1989). Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* **9**, 445-452.

125 Risch S., Nemeroff C. (1992). Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *J Clin Psychiatry* **53** Suppl, 3-7.

126 Roggenbach J., Ahrens B., Müller-Oerlinghaus B., *et al.* (2007). Peripheral serotonergic markers in acutely suicidal patients. 1. Comparison of serotonergic platelet measures between suicidal individuals, nonsuicidal patients with major depression and healthy subjects. *J Neural Transm* **114(4)**, 479-87.

127 Robert Koch Institut (2002). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B und C bis zum Jahr 2001. *Epidemiologisches Bulletin* **44**, 360-370.

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

129 Russo S., Kema I., *et al.* (2003). Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. *Psychosom Med* **65(4)**, 665-671.

130 Russo S., Korf J., Kema I., *et al.* (2005). Irritability rather than depression during interferon treatment is linked to increased tryptophan catabolism. *Psychosom Med* **67(5)**, 773-7.

131 Sarrias M., Cabre P., Martinez E., *et al.* (1990). Relationship between serotonergic measures in blood and cerebrospinal fluid simultaneously obtained in humans. *J Neurochem* **54(3)**, 783-786.

132 Schäfer M., Engelbrecht M., Gut O., *et al.* (2002). Interferon-alpha (IFN-alpha) and psychiatric syndromes: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **26**, 731-746.

133 Schäfer M., Schwaiger M. (2003). Interferon-alpha-assozierte psychische Nebenwirkungen. *Fortschr Neurol Psychiat* **71**, 469-76.

134 Schäfer M. (2005). Therapie psychiatrischer Nebenwirkungen von Interferon- $\alpha$ : Ein klinischer Leitfaden. *Essex Pharma, Broschüre*.

135 Schäfer M., Winterer J., Sarkar R., *et al.* (2008). Three cases of successful tryptophan add-on or monotherapy of hepatitis C and IFN-alpha associated mood disorders. *Psychosomatics* **49(5)**, 442-6.

136 Schäfer M., Scheurlen M., Seufert J., *et al.* (2009). Platelet serotonin (5-HT) levels in interferon-treated patients with hepatitis C and its possible association with interferon induced depression. *J Hepatol*.

137 Sheehan D., Lecrubier Y., *et al.* (1997). Reliability and validity of the M.I.N.I. according to the SCID-P. *European Psychiatry* **12**, 232-241.

138 Shiah I., Ko H., Lee J., *et al.* (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)**, 101-110.

139 Stahl S., Ciaranello R., Berger P. (1982). Platelet Serotonin in Schizophrenia and Depression. Serotonin in Biological Psychiatry, *Raven Press*, NY

140 Schiepers O., Wichers M., Maes M. (2005). Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **29(2)**, 201-17.

141 Sheline Y., Csernansky J., Bardgett M., *et al.* (1995). Platelet serotonin markers and depressive symptomatology. *Biol Psychiatry*. **37(7)**, 442-7.

142 Stanley J., Malison R., Innis R. (1998). Imaging of the serotonergic system: Interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depression. *Biol Psychiatry* **59(1)**, 40-47.

143 Starke K., Palm D. (1992). Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftsverlag 96-123

144 Sulkowski M. (2005). Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clin Liver Dis* **9(4)**, 601-16.

145 Tebbe J., Arnold R. (2004). Serotonin und Serotoninrezeptoren. *Dt Ärzteblatt* **101(14)**, 778-784.

146 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**, 667-678.

147 Trask P., Esper P., Riba M. (2000). Psychiatric side effects of interferon-therapy: Prevalence proposed mechanisms and future directions. *J Clin Oncol* **18**, 2316-2326.

148 Tsao C., Lin Y., Chen C., *et al.* (2006). Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **30(5)**, 899-905.

149 Tsao C., Tsai W., Lin Y., *et al.* (2008). Interferon-alpha-induces serotonin uptake in Jurkat-T cells via mitogen-activated protein kinase and transcriptional regulation of the serotonin transporter. *J Psychopharmacol* **22(7)**, 753-60.

150 Tuomisto J., Ahlfors U., Tukiainen E. (1979). Decreased uptake of 5-hydroxytryptamine in blood platelets from patients with endogenous depression. *Psychopharmacology (Berl)* **65(2)**, 141-7.

151 Turner E., Blackwell A. (2005). 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for interferon-induced depression: Synergistic mechanisms for normalizing synaptic serotonin. *Med Hypotheses* **65(1)**, 138-44.

152 Uebelhack R., Felix R., Franke L., *et al.* (2006). Brain and platelet serotonin transporter in humans-correlation between [123I]- ADAM SPECT and serotonergic measurements in platelets. *Neurosci Lett* **406(3)**, 153-8.

153 Valentine A., Meyers C., Kling M. (1998). Mood and cognitive side effects of interferon-alfa therapy. *Semin Oncol.* **25(Suppl 1)**, 39-47.

154 van Kempen G., Notten P., *et al.* (1992). Repeated measures of platelet MAO activity and 5-HT in a group of suicidal women. *Biol Psychiatry* **31(5)**, 529-530.

155 van't Veer-Tazelaar J., van Marwijk W., Jansen P. (2007). Depression in old age (75+), the PIKO study. *J Affect Disord* **106(3)**, 1-5.

156 Vignau J., Canva V., Karila L., *et al.* (2005). Hepatitis C, interferon and depression: Main physiopathologic hypothesis. *Encephale* **31(3)**, 349-57.

157 Walter M., Bordens R., Nagabhushan T., *et al.* (1998). Review of recent developments in the molecular characterisation of recombinant alpha interferons on the 40th anniversary of the discovery of interferon. *Cancer Biother Radiopharm* **13**, 143-154.

158 Weinreb R., Auriacombe M., Lynch K., *et al.* (2003). A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: Balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients. *J Clin Psychiatry* **64**, 1502-1510.

159 Weiss K. (1998). Safety profile of interferon alfa therapy. *Semin Oncol.* **25**, 9-13.

160 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**, 35-47.

- 161 Weissenborn K., Ennen J., Bokemeyer M., *et al.* (2006). Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut* **55(11)**, 1624-30.
- 162 Weissman M., Klerman G. (1977). Sex differences and the epidemiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* **34**, 98-111.
- 163 Weksler B. (2007). Review article: The pathophysiology thrombocytopenia of in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* **26(1)**, 13-19.
- 164 Wichers M., Maes M. (2002). The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* **5(4)**, 375-88.
- 165 Wichers M., Maes M. (2004). The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci.* **29(1)**, 11-17.
- 166 Wichers M., Maes M., Koek G., *et al.* (2005). IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: A shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* **10(6)**, 538-44.
- 167 Wichers M., Maes M., Kenis G. (2006). Baseline immune activation as a risk factor for the onset of depression during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry* **60(1)**, 77-9.
- 168 Yoshida K., Miller A., Alagbe O., *et al.* (2005). Promotor polymorphisms of the interferon-alpha-induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C: Preliminary findings. *Neuropsychobiology* **52(2)**, 55-61.
- 169 Zignego A., Moroni F., Cozzi A. (2007). HCV patients, psychopathology and tryptophan metabolism: Analysis of the effects of pegylated interferon plus ribavirin treatment. *Dig Liver Dis (Suppl 1)*, 107-11.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
5-HTOL	5-Hydroxytryptophol
5-HTTLPR	Serotonin-Transporter-Gen
5-HTT	5-HT-Transporter
Anti-HCV-AK	Anti-Hepatitis-C-Virus Antikörper
BDI	Beck Depressions Inventar
BSI	Brief Symptom Inventory
CSF	cerebro spinal fluid
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HCV	Hepatitis-C-Virus
EEG	Elektro Enzephalogramm
EPS	extrapyramidale Symptomatik
HIV	Humanes Immundefizienz Virus

HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
ICAM-1	intercellular circulating adhesion molecule
ICD-10	International Classification of Diseases
IDO	Indoleamin-2,3-Dioxygenase
IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$	Interferon-alpha/-beta/-gamma
IFNAR1	Interferon-alpha Rezeptor-Gen
Km	Michaelis-Konstante
KYN	Kynurenin
ICD-10	International Classification of Diseases
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
IVF	in vitro Fertilisation
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MAO	Monoaminoxidase
ng	Nanogramm

PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG-Interferon	Pegyliertes Interferon
pg	Picogramm
RKI	Robert Koch-Institut
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TRP	Tryptophan
QUIN	quilonic acid
s.c.	subcutan
SERT	Serotonintransporter
V <sub>max</sub>	maximal velocity
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **8. Anhang**

### **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Eric Therstappen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der thrombozytären Serotoninkonzentration und -aufnahme unter der Therapie mit Interferon-alpha bei Hepatitis C im Vergleich zu gesunden Probanden und unbehandelten depressiven Patienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.

Eric Therstappen

Berlin, den 23.3.10

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