

Chronische Entzündung bei psychiatrischen Erkrankungen

Systemische Inflammation wird nicht nur mit Atherosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern zunehmend auch mit psychiatrischen Krankheitsbildern in Verbindung gebracht. Sowohl bei Depression als auch Schizophrenie werden Anzeichen systemischer Entzündung gefunden. Die Therapie dieser Entzündung dürfte auch das psychiatrische Outcome verbessern.

Dass Zytokine im Rahmen der Depression eine Rolle spielen, vermutet man seit geraumer Zeit. Stressinduzierte Depression lässt sich im Tiermodell an Mäusen untersuchen, die zum Beispiel durch einen nasen Käfig oder permanent angeschaltetes Licht in einem für die Tiere unangenehmen Zustand gehalten werden. In der Folge verlieren die Mäuse das Interesse an Süßem und an sozialen Kontakten. Dieser Effekt stellt sich jedoch bei Knock-out-Mäusen, die kein Interleukin 1 produzieren können, nicht ein. Ein Anstieg von Corticosteron, der bei Wildtypmäusen unter chronischem Stress beobachtet wird, bleibt bei IL-1-Knock-out-Tieren ebenso aus wie stressspezifische Veränderungen im Hippocampus (1). Dazu Prof. Dr. Raz Yirmiya von der Abteilung für Psychologie der Hebrew University in Jerusalem: «Diese Befunde zeigen, dass IL-1 notwendig für eine stressinduzierte Depression ist. Aber ist es auch ausreichend?» Die Antwort lautet zumindest bei der Maus: Ja. In der genannten Arbeit von Goshen et al. wurde durch Administration von IL-1 beta im Mausmodell über mehrere Wochen ein depressiver Zustand erzeugt.

Abseits der Tiermodelle mehren sich mittlerweile die Hinweise, dass die inflammatorische Genese der Depression auch beim Menschen eine wichtige Rolle spielt. Yirmiya verweist auf eine Arbeit aus den frühen Neunzigerjahren, die bei depressiven Auffälligkeiten die Produktion von Interleukinrezeptoren nachwies. Um die Zusammenhänge zwischen Immunaktivierung, depressiver Stimmung und kognitiver Einschränkung am Menschen zu untersuchen, bieten sich, so Yirmiya, mehrere Modelle wie zum Beispiel die Rötelnimpfung, die Endotoxinadministration oder kleinere Operationen an. In allen diesen Modellen sind erhöhte Zytokinpiegel signifikant mit depressiver Stimmung, Angst und kognitiver Beeinträchtigung assoziiert. Das zeigte beispielsweise eine Gruppe der Hebrew University an gesunden Freiwilligen nach Injektion kleiner Dosen von Endotoxin. Diese bewirkten kein Krankheitsgefühl und lediglich einen minimalen Anstieg der rektalen

Temperatur, jedoch eine Erhöhung von TNF- α , löslichen TNF-Rezeptoren, Interleukin 6, IL-1-Rezeptorantagonist und Cortisol. Gleichzeitig litten die Probanden unter depressiver Stimmung und Angst und schnitten in verbalen sowie nonverbalen Gedächtnistests schlechter ab (2). Yirmiya: «Zusammenfassend kann man sagen, dass experimentelle Immunaktivierung bei Tieren und Menschen zytokinmedierte, depressionsartige Symptome induziert. Die Frage ist allerdings, ob Zytokine auch bei Depressionen im Spiel sind, die durch nicht immunologische Stimuli wie zum Beispiel Stress verursacht werden.»

Antiinflammatorische Therapie der Depression

Auch Prof. Dr. Norbert Müller von der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München betont, dass zu dieser Thematik bereits sehr alte Daten, bis zurück in die Siebzigerjahre, vorliegen. Seit geraumer Zeit wisse man, dass zumindest in Subgruppen depressiver Patienten TNF- α und IL-6 erhöht sind und es im Zuge der Depression zu einer verstärkten Produktion des Prostaglandins PGE₂ kommt, das bei den Patienten vermehrt im Speichel gefunden wird. PGE₂ hat ungünstige Effekte auf das Nervensystem, da es die Noradrenalin-ausschüttung reduziert und die HPA-Achse stimuliert. Auch ist lange bekannt, dass Antidepressiva die PGE₂-Synthese inhibieren (3). Der wichtigste Entzündungsmarker in der Depression ist das CRP, das bei schwer depressiven Patienten deutlich erhöht ist und unter antidepressiver Therapie absinkt (4). Der CRP-Spiegel ist mit der Schwere der Depression korreliert. Diese Assoziation dürfte bei Männern ausgeprägter sein als bei Frauen. Antidepressiva zeigen, so Müller, deutliche Effekte auf das Immunsystem und reduzieren die Produktion von PGE₂, IL6 und TNF- α .

Mittlerweile liegen auch erste Interventionsstudien vor. Sie zeigen beispielsweise, dass Celecoxib die Wirksamkeit des selektiven Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmers

Reboxetin in der Behandlung depressiver Patienten mit psychotischen Symptomen verbessert. Während die Kurve der Wirksamkeit über die Zeit in der Placebogruppe abflachte, der therapeutische Effekt also mit der Zeit nur mehr gering zunahm, ging die Symptomatik bei den Verumpatienten kontinuierlich zurück. Patienten, die die Kombination von Reboxetin und Celecoxib erhielten, zeigten nach 6 Wochen eine deutlich geringere Symptomatik (5). In Kombination mit Fluoxetin war der Effekt ebenfalls signifikant. Die Behandlung mit dem COX-2-Inhibitor als Add-on wurde generell gut vertragen (6). Auch die Beeinflussung von TNF- α wurde bereits hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei Depression untersucht. So zeigte eine Studie an depressiven Rheumapatienten für den TNF-Blocker Infliximab im Vergleich zu Placebo eine überlegene Wirkung auf die depressive Symptomatik. Bei der therapieresistenten Depression ergab die Blockade von TNF- α ein gemischtes Bild: Während für das gesamte Kollektiv der Studie keine Überlegenheit im Vergleich zu Placebo gefunden wurde, sprachen Patienten mit ausgeprägteren Zeichen einer systemischen Inflammation besser an (7).

Systemische Entzündung auch bei der Schizophrenie

Auch im Fall der Schizophrenie spricht vieles für die Beteiligung einer entzündlichen Komponente. Müller verweist auf eine Reihe von Studien, die nahelegen, dass bereits entzündliche Vorgänge während der Schwangerschaft Einfluss auf das spätere Schizophrenierisiko des Kindes haben. Werden im zweiten Trimenon erhöhte Spiegel des Zytokins IL-8 festgestellt, besteht für das Kind ein erhöhtes Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln (8). Müller: «Nicht ein bestimmtes infektiöses Agens, sondern die Immunantwort der Mutter führt beim Kind zu einer Erhöhung des Risikos, im späteren Leben eine Schizophrenie zu entwickeln.» Dafür sprechen auch Daten aus dem Tiermodell, wo es gelungen ist, durch Stimulation des Immunsystems der Mutter Verhaltensauffälligkeiten bei den Nachkommen zu induzieren. Werden in der Kindheit Infektionen des zentralen Nervensystems überstanden, so ist das Risiko, im späteren Leben eine Schizophrenie zu entwickeln, 5-fach erhöht (9).

Im Verlauf der Erkrankung stellt sich, so Müller, beim schizophrenen Patienten eine Dysbalance der Immunantwort ein. Dabei kommt es einerseits zu einer reduzierten zellulären Immunantwort vom Typ 1, andererseits jedoch gleichzeitig auch zu einer chronischen, proinflammatorischen Immunaktivierung. Diverse Entzündungsmarker sind bei Schizophrenen erhöht. So ist beispielsweise als gängiges Anzeichen einer Inflammation die Zahl an CD4⁺-Zellen erhöht. Auch bei der Schizophrenie scheinen die Mikroglia eine Rolle zu spielen. Zumindest sprechen einige sehr spezielle Marker für deren verstärkte Aktivierung. So ist beispielsweise der Marker DAA1106 mit Posi-

tivsymptomen und Erkrankungsdauer assoziiert (10). Hier bieten sich auch Ansätze zur Intervention. So verbesserte das Antibiotikum Minocyclin, das die Mikrogliaaktivierung reduziert, in einer kontrollierten Studie an schizophrenen Patienten die Kognition (11). Gleichzeitig weist Müller auch auf antiinflammatorische Wirkungen der Antipsychotika hin.

Auch im Falle der Schizophrenie ist die Expression von COX-2 im Gehirn erhöht. Damit bietet auch in diesem Fall die Zyklusoxigenase ein potenzielles therapeutisches Ziel. Daten gibt es beispielsweise für ASS als Add-on zur antipsychotischen Therapie. Die Studie zeigte für ASS signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Placebo (12). Da ASS nicht mehr patentierbar ist, muss allerdings bezweifelt werden, dass es jemals zu grösseren klinischen Studien mit dieser Substanz kommt. Ebenfalls im Rahmen einer kontrollierten Studie wurde die Kombination von Celecoxib und Risperidon mit Placebo und Risperidon verglichen. Auch hier zeigte sich anhand des PANSS-Scores über 5 Wochen die Überlegenheit von Celecoxib im Vergleich zu Placebo, die ab der 2. Woche signifikant war (13). Eine iranische Studie aus dem Jahr 2007 mit Patienten mit chronischer Schizophrenie kam zu vergleichbaren Ergebnissen (14). Wie in den Depressionsstudien flacht die Kurve der Wirkung über die Zeit bei der Monotherapie nach einigen Wochen stark ab, gehen die Symptome bei Zugabe von Celecoxib jedoch steil nach unten. Auch für das Antipsychotikum Amisulprid konnte eine signifikant bessere Wirksamkeit der Therapie bei Augmentation mit Celecoxib bestätigt werden (15). Mittlerweile liegt auch eine Metaanalyse zu den COX-Hemmern bei Schizophrenie vor. Sie zeigt eine signifikante Überlegenheit sowohl im Hinblick auf die Positiv- als auch auf die Negativsymptome (16).

Reno Barth

Literatur:

1. Goshen I et al. *Mol Psychiatry*. 2008; 13 (7): 717–728.
2. Reichenberg A et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 May; 58 (5): 445–452.
3. Mtabaji J. et al. *Prostaglandins*. 1977; 14 (1): 125–132.
4. Lanquillon et al. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22 (4): 370–379.
5. Müller N et al. *Mol Psychiatry*. 2006; 11 (7): 680–684.
6. Akhondzadeh S et al. *Depress Anxiety*. 2009; 26 (7): 607–611.
7. Raison CL et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 3: 1–11.
8. Brown AS et al. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (5): 889–895.
9. Abrahao AL. *World J Biol Psychiatry*. 2005; 6 Suppl 2: 44–48.
10. Takano A et al. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010; 13 (7): 943–950.
11. Chaves C et al. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42 (11): 1002–1014.
12. Laan W et al. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (5): 520–527.
13. Müller N et al. *Am J Psychiatry*. 2002; 159 (6): 1029–1034.
14. Akhondzadeh S et al. *Depress Anxiety*. 2009; 26 (7): 607–611.
15. Müller N et al. *Schizophr Res*. 2010; 121 (1–3): 118–124.
16. Sommer IE et al. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73 (4): 414–419.

Quelle: «The immune-brain axis: a concept gaining momentum», wissenschaftliche Sitzung im Rahmen des ECNP-Kongresses am 15. Oktober 2012 in Wien.