

# **Bildgebung immunvermittelter Depression und kognitiver Beeinträchtigungen bei neurologischen Autoimmunerkrankungen: Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) bei Multipler Sklerose und transverser Myelitis**

**ADAM I. KAPLIN, M.D., PH.D.**

Johns Hopkins University School of Medicine

**FINANZIERT IM MÄRZ 2003: \$100.000 FÜR 4 JAHRE**

**KURZZUSAMMENFASSUNG · THESE · ERGEBNISSE ·  
VERÖFFENTLICHUNGEN**

## **KURZZUSAMMENFASSUNG**

### **Bildgebung immunvermittelter Depression und kognitiver Beeinträchtigungen bei neurologischen Autoimmunerkrankungen: Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) bei Multipler Sklerose und transverser Myelitis**

Trotz der dramatischen individuellen und globalen Auswirkungen der Depression wurde die Untersuchung dieser Erkrankung bisher durch die Unterschiedlichkeit ihrer Ursachen und Erscheinungsformen behindert. Ein Läsionsmodell der Depression würde unser Verständnis dieser Krankheit deutlich verbessern und uns helfen, diese Hindernisse zu überwinden.

Die Multiple Sklerose (MS) weist eine höhere Depressionsrate als jede andere chronische medizinische oder neurologische Krankheit auf, die bisher dokumentiert wurde. Die Forschungsergebnisse weisen auf immunvermittelte Schädigungen des Gehirns als primäre Ursache der Depression bei MS-Patienten hin. Nach den vorliegenden Nachweisen können sowohl Gehirnschädigungen durch Demyelinisierung als auch die Auswirkungen von Zytokinen die Depression bei MS-Patienten verursachen. Die transverse Myelitis (TM) ist eine demyelinisierende Autoimmunerkrankung, die mit MS verwandt ist, von der man bisher glaubte, dass sie nur das Rückenmark in Mitleidenschaft zieht. Da man vernünftigerweise annehmen kann, dass das Gehirn den emotionalen Zustand und die Kognition (=Komplex von Wahrnehmung, Denken, Erkennen, Erinnern usw.) steuert, hat vor uns niemand die neuropsychiatrischen Folgeerscheinungen der TM-Patienten untersucht. Wir stießen bei TM-Patienten auf eine Häufigkeit schwerer Depression, die höher war als die der MS-Kontrollpersonen. Dem Gedankengang folgend, dass die Depression bei TM-Patienten ein Hinweis auf die Beteiligung des Gehirns durch

Immunaktivierung sei, führten wir an diesen Patienten im Vorfeld neurokognitive Untersuchungen durch. Wir stellten bei den TM-Patienten ähnliche, selektive kognitive Beeinträchtigungen wie bei den MS-Vergleichspersonen fest.

Interessanterweise haben Zytokine in Tierstudien zur Verursachung einer stereotypen Reaktion geführt, die den Verhaltenssymptomen der klinischen Depression - Gewichtsverlust, soziale Isolierung und Teilnahmslosigkeit - ähnelt. In den Tierversuchen stellte man auch eine eingeschränkte Erinnerungsfähigkeit und Konzentration fest. Entsprechend dazu ist die therapeutische Verwendung von Zytokinen beim Menschen häufig ebenfalls vom Auftreten von Depression und kognitiven Einschränkungen bei der Behandlung behindert. Hohe Zytokin-Titer wurden bei deprimierten Patienten auch in Abwesenheit von Autoimmunerkrankungen festgestellt. Diese Beobachtungen stellen bei Autoimmunerkrankungen eine plausible Verbindung zwischen der Aktivierung des Immunsystems bei Zytokinproduktion und den Veränderungen der emotionalen Zustände und der kognitiven Fähigkeiten des Gehirns dar.

Die Magnetresonanz-Spektrografie (MRS) ermöglicht die Visualisierung von biochemischen Vorgängen im Gehirn und hat sich als deutlich empfindlicherer Indikator von Gehirnstörungen bei MS-Patienten erwiesen als die häufiger angewendete Magnetresonanztomografie (MRT). Die MRS hat es kürzlich ermöglicht eine Korrelation zwischen kognitiver Leistung und der Stoffwechselkonzentration im Gehirn von MS-Patienten herzustellen, bei denen im konventionellen MRT nur geringe oder gar keine Korrelation ihrer neuropsychiatrischen Symptome feststellbar war.

Wir möchten die Hypothese aufstellen, dass die transverse Myelitis (TM) ein Modell der zytokinvermittelten Gehirnbeeinträchtigung darstellt, das sich in Form einer höheren Häufigkeit von schwerer Depression und Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten äußert. In unserer Studie werden wir strukturierte neuropsychiatrische Auswertungen, Profilbildung von entzündungsfördernden Zytokinen in Liquor und Blut, sowie Magnetresonanz-Spektrografie an TM-Patienten durchführen, im Versuch, die zytokinvermittelten Stoffwechselveränderungen im Gehirn herauszuarbeiten, die mit Depression und kognitiven Defiziten korrelieren. Die Patienten werden zur Kontrolle der Änderungen im Verlauf des Krankheitsfortschritts über einen längeren Zeitraum begleitet. Als Kontrollpersonen dienen MS-Patienten und Myelopathiepatienten, deren Krankheit keinen Autoimmunhintergrund hat.

Durch die Ausarbeitung eines klinischen Modells zytokinvermittelter neuropsychiatrischer Defizite bei TM-Patienten, versucht diese Studie herauszuarbeiten, wie das Immunsystem auf das Gehirn Einfluss nimmt und wie diese Auswirkungen zu klinischer Depression und Einschränkungen der

kognitiven Fähigkeiten führen können. Wir erwarten, dass die Ergebnisse dieser Studie direkte Folgerungen auf die neuropsychiatrischen Begleiterkrankungen der MS haben werden, die unter den jungen Erwachsenen der USA als häufigste schwere Erkrankung des ZNS (=Zentrales Nervensystem) rangiert und als führende Ursache neurologischer Schädigungen nur noch von Traumata überholt wird.

Durch die Verwendung von Zytokin-Profilen und MRS zur Unterscheidung von immunvermittelten emotionalen und kognitiven Störungen können diese Ergebnisse unsere Fähigkeit zur Diagnose, Vorhersage und Behandlung von neuropsychiatrischen Folgeerkrankungen verschiedener Arten von Autoimmunkrankheiten deutlich verbessern.

## **HYPOTHESE, ZIELE UND METHODEN**

### **Hypothese:**

Depression und Einschränkungen von kognitiven Fähigkeiten bei transverser Myelitis (TM) und Multipler Sklerose (MS) sind das Ergebnis von immunvermittelten Auswirkungen von Zytokinen auf das Gehirn, die durch Magnetresonanz-Spektrografie (MRS) bildgebend dargestellt werden können.

### **Ziele und Methoden:**

Die Untersuchung der Depression wird von der Unterschiedlichkeit ihrer Ursachen und Erscheinungsformen behindert. Ein Läsionsmodell der Depression würde unser Verständnis dieser Krankheit deutlich verbessern und uns helfen, diese Hindernisse zu überwinden. Die Multiple Sklerose (MS) weist die höchste Depressionshäufigkeit aller chronischen Erkrankungen auf. Die Prävalenz (= Anzahl der Erkrankungsfälle zu einem bestimmten Zeitpunkt) von kognitiven Ausfallerscheinungen bei MS liegt bei 50%. Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen können sowohl Gehirnschädigungen durch Demyelinisierung als auch die Auswirkungen von Zytokinen die Depression bei MS-Patienten verursachen. Die transverse Myelitis (TM) ist eine Autoimmunerkrankung wie MS, in der die Entmarkungsschädigungen nur im Rückenmark auftreten. Wir haben festgestellt, dass die Häufigkeit schwerer Depressionen unter den TM-Patienten höher ist als bei den MS-Kontrollpersonen und dass selektive Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten vorliegen, die mit der MS-Patienten vergleichbar sind.

Bei Menschen und Tieren rufen Zytokine Depression (oder ein entsprechendes

Verhalten) und Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten hervor. Erhöhte Titer entzündungsfördernder Zytokine finden sich bei Patienten mit idiopathischer Depression, einem Zustand der relativen Hyperkortisolämie. In einem homöostatischen Regelzyklus stimulieren die entzündungsfördernden Zytokine die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal=HPA-Achse) zur Ausschüttung von Kortisol, das wiederum die Immunreaktion dämpft. Für Autoimmunerkrankungen besteht daher eine plausible Verbindung zwischen der Aktivierung des Immunsystems bei Zytokinproduktion und den Veränderungen der emotionalen Zustände und der kognitiven Fähigkeiten des Gehirns.

Wir gehen davon aus, dass die transverse Myelitis (TM) ein Modell der zytokinvermittelten Depression und Beeinträchtigung kognitiver Funktionen darstellt. Wir beabsichtigen die Epidemiologie dieser neuropsychiatrischen Erscheinungen bei TM-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen mit MS und nicht autoimmun bedingten Myelopathien zu untersuchen. Unsere Studie sieht neuropsychiatrische Auswertungen, Zytokin-Profilbildung und Magnetresonanztomografie (MRS) bei TM-Patienten und Kontrollpersonen vor, um die Erhöhung der Zytokintiter und die neurochemischen Veränderungen im Gehirn zu identifizieren, die mit Depression und kognitiven Defiziten korrelieren. Die Teilnehmer an der Studie werden über einen längeren Zeitraum begleitet, um festzustellen, ob die Änderungen der Zytokintiter und der Gehirnetaboliten eine Entsprechung in Veränderungen des emotionalen Zustands, der kognitiven Fähigkeiten und in den neurologischen Ergebnissen finden. Neuroendokrine Korrelate der Depression bei TM- und MS-Patienten werden durch Untersuchung der Funktion ihrer HPA-Achse festgestellt.

Wir erwarten, dass die Ergebnisse dieser Untersuchung direkte Folgerungen für die neuropsychiatrischen Nebenerkrankungen von TM und MS haben werden. Diese Ergebnisse können unsere Fähigkeit zur Diagnostik, Voraussage und Behandlung von neuropsychiatrischen Folgeerkrankungen bei Patienten mit unterschiedlichen Autoimmunkrankheiten deutlich verbessern. Diese Studien haben das Potential, Licht auf die immunbedingten Mechanismen der idiopathischen schweren Depression zu werfen.

### **Folgefiananzierung:**

Johns Hopkins University School of Medicine General Clinical Research Center (GCRC), Unterstützung in Höhe von \$300.000.

# **ERGEBNISSE**

## Wissenschaftliche Zusammenfassung

### Hintergrund:

Die Nachweise, die nahelegen, dass eine Aktivierung durch das Immunsystem (etwa durch die Freisetzung von bestimmten chemischen Botenstoffen, den Zytokinen) zu neuropsychiatrischen Veränderungen wie Depression und kognitiven Einschränkungen bei Autoimmunerkrankungen des ZNS führen können, werden zunehmend mehr. Wir haben vorhergesagt, dass Gehirnveränderungen bei TM- und MS-Patienten, die mit Veränderungen des emotionalen Zustands und der kognitiven Fähigkeiten einher gehen, mit Hilfe der Magnetresonanz-Spektrografie (MRS) nachgewiesen werden könnten. Wir nahmen beispielsweise an, dass Teilnehmer mit TM und MS, die höhere Punktezahlen auf der Unterskala SCL-90R für depressive Symptome aufweisen, korreliert auch geringere Titer von N-Azetyl-Aspartat (NAA) und Cholin (Cho) aufweisen würden. Vom Standpunkt der kognitiven Leistung hatten wir vorausgesagt, dass niedrigere Werte im neuropsychologischen Test mit einem niedrigeren NAA-Titer und einem höheren Cholin-Titer in der MRS korrelieren würden. Wir hatten weiterhin erwartet, dass die Zytokinwerte im Liquor mit den neuropsychiatrischen Änderungen und deren MRS-Korrelaten übereinstimmen würden.

### **Methoden:**

Wir haben MRS-gemessene Metaboliten als Ersatzmarker für zytokinbedingte Anomalien bei TM- und MS-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose und nach 6 Monaten verwendet. Seit Beginn der Studie haben wir 48 MRS-Scans an 31 Patienten (15 MS, 11 TM und 5 Kontrollpersonen) durchgeführt; durch aufgetretene Probleme, einschließlich Bewegungsartefakten, haben nicht alle verwertbare Ergebnisse geliefert. Siebzehn Teilnehmer haben die gesamte Dauer der Studie, einschließlich der Nachbeobachtung, Bewertung nach 6 Monaten und Untersuchung vollständig absolviert.

### **Ergebnisse:**

NAA/Cr-Titer in der frontalen weißen Substanz der TM-Patienten korrelierte umgekehrt mit den Depressionswerten ( $r=-0,968$ ,  $p=0,03$ ) bei TM. Zum Zeitpunkt des Follow-Up korrelierten die Cho/Cr-Titer im linken Hippocampus der TM-Patienten mit den Depressionswerten ( $r= 0,99$ ,  $p=0,016$ ).

Die kurzen visuell-räumliche neuropsychologischen Gedächtnistests (Test 1, Test 2, Test 3 und verzögerter Abruf) korrelierten umgekehrt mit den Titern des IL-8-Zykotins ( $r = -0,77$   $p=,025$ ;  $r=-0,923$   $p=,001$ ;  $r= -0,957$   $p=,0002$ ;  $r=-0,934$   $p=,0007$ ) bei MS-Patienten. Die neuropsychologischen Tests California Verbal Learning (Long Delay Cued Recall & D-Prime) korrelierten umgekehrt mit den Titern des IL-6-Zykotins ( $r=-0,703$   $p=,05$ ;  $r=-0,713$   $p=,05$ ) bei MS-Patienten.

### **Zusammenfassung:**

Diese Ergebnisse liefern vorläufige Beweise für eine durch die Aktivierung des Immunsystems hervorgerufene Depression und kognitiven Beeinträchtigung bei den Autoimmunerkrankungen des ZNS, der TM und MS. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Zytokine aus aktivierten Immunzellen im ZNS die Veränderungen der Gehirnaktivität und -funktion vermitteln, die bei den betroffenen Individuen als Änderungen des emotiven Zustands und der kognitiven Leistung zum Ausdruck kommen. Diese ersten Ergebnisse müssen durch weitere Studien überprüft werden und können durch die Verwendung von Zytokin-Profilen und MRS unsere Fähigkeit zur Diagnose, Vorhersage und Behandlung von neuropsychiatrischen Folgeerkrankungen verschiedener Arten von Autoimmunerkrankheiten deutlich verbessern.

## **VERÖFFENTLICHUNGEN (AUSWAHL)**

Kaplin A.I., Deshpande D.M., Scott E., Krishnan C., Carmen J.S., Shats I., Martinez T., Drummond J., Dike S., Pletnikov M., Keswani S.C., Moran T.H., Pardo C.A., Calabresi P.A., and Kerr D.A. IL-6 induces regionally selective spinal cord injury in patients with the neuroinflammatory disorder transverse myelitis. *J Clin Invest.* 2005 Oct;115(10):2731-41.

Krishnan C., Kaplin A.I., Graber J.S., Darman J.S., and Kerr D.A. Recurrent transverse myelitis following neurobrucellosis: immunologic features and beneficial response to immunosuppression. *J Neurovirol.* 2005 Apr;11(2):225-31.

Kaplin A.I., Krishnan C., Deshpande D.M., Pardo C.A., and Kerr D.A. Diagnosis and management of acute myelopathies. *Neurologist.* 2005 Jan;11(1):2-18.