

Unfreundliche Zytokine: Eine Reise vom Geist zum Gehirn und zurück zum Geist. Die biologischen Grundlagen der Depression

Adam Kaplin, MD PhD

*Überarbeitete Fassung einer auf dem 2006 Rare Neuroimmunologic Symposium („Seltene neuroimmunologische Erkrankungen“) gehaltenen Präsentation **

Ist's Wahnsinn auch, so hat es doch Methode.
Hamlet

Die Untersuchungen, die ich zusammen mit Doug Kerr und Chitra Krishnan durchgeführt habe, haben begonnen, einiges Licht in das Dunkel der Gründe zu werfen, die transverse Myelitis auslösen. Diese wiederum haben uns dazu bewogen, über neue Behandlungsmethoden nachzudenken. Dabei sind wir auch zu neuen Einsichten in die Biologie der Depression und der kognitiven Beeinträchtigungen gelangt. Diese Forschungen haben Auswirkungen auf unsere Auffassung von Depression bei transverser Myelitis, Multipler Sklerose und einer Reihe weiterer Autoimmunerkrankungen.

Aus der klinischen Perspektive tritt Depression häufig im Zusammenhang mit transverser Myelitis und Multipler Sklerose auf. Unsere Voruntersuchungen legen nahe, dass nach einer TM-Diagnose ein Anteil von 50% der Patienten unter klinischer Depression leiden – der Zusammenhang ist mehr als zufällig. Fünfzig Prozent, einer von zweien, das ist eine dramatische

Englische Originalfassung

Kaplin, Adam.: *A Journey from the Mind to Brain to Mind. The Biological Basis for Depression*, TMA Newsletter Vol. 8 - Issue 1, Herbst 2007, S. 13 - 23 [Herunterladen, Anhören, Video](#)

Korrelation. Es gibt sehr wenige Gruppen von Symptomen, die einer von zwei Patienten bekommen, z.B. bei Multipler Sklerose, weil diese so viele verschiedene Teile des Körpers in Mitleidenschaft zieht. Was genau passiert bei diesen Erkrankungen, dass die Häufigkeit von Depression so hoch ist? Gibt es eine Ursache für Depression bei TM und MS, die uns auch dabei helfen kann, Depression im Allgemeinen besser zu verstehen?

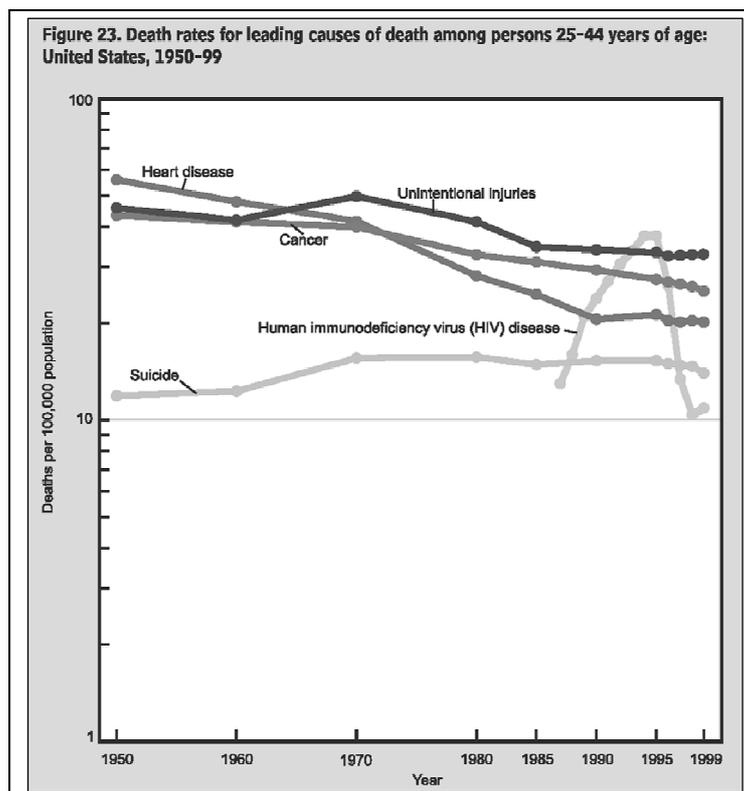
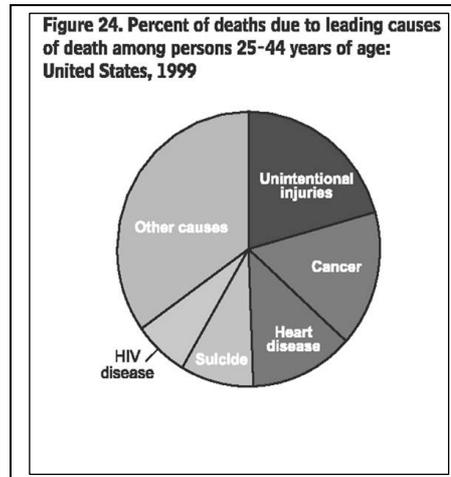
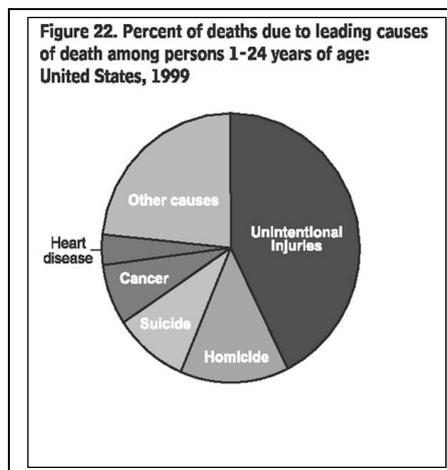


Abbildung: Häufigste Todesursachen in der Altersgruppe von 25 - 44 Jahren, USA 1950-99

Legende:

- | | |
|--|-------------------------------|
| Heart disease | = Herzerkrankung |
| Unintentional injuries | = Unabsichtliche Verletzungen |
| Cancer | = Krebs |
| Human immunodeficiency virus (HIV) disease | = HIV-Erkrankung |
| Suicide | = Suizid |



Abbildungen: Todesursachen USA 1999, Altersgruppen 1-24 Jahre (li.) und 25-44 Jahre (re.)

Legende:

Heart disease	=	Herzverkrankung
Unintentional injuries	=	Unabsichtliche Verletzungen
Cancer	=	Krebs
HIV disease	=	HIV-Erkrankung
Suicide	=	Suizid
Homicide	=	Homizid
Other causes	=	Andere Ursachen

Diese Grafiken vermitteln das nötige Hintergrundwissen, um die Bedeutung unserer Forschungen verstehen zu können. In gewissem Sinn gleicht dieses Diagramm einem Zeugnis, das die (amerikanische) Gesundheitsbehörde dem medizinischen Berufsstand der USA für seine Aktivitäten in den vergangenen 50 Jahren ausgestellt hat. Aus dieser Skala geht hervor, dass die medizinische Arbeit in manchen Bereichen durchaus erfolgreich war. So sind die Todesfälle durch Herzinfarkt seit 1950 um 60% gesunken. Auch sterben heute 40% weniger Menschen an Krebs. Es ist auch wichtig, nicht aus den Augen zu verlieren, dass in die Erforschung von Herzkrankheiten und Krebs Milliarden von Dollar investiert worden sind. Die Sterbefälle durch unabsichtliche Verletzungen sind gesunken und seit dem Aufkommen der hochaktiven antiviralen Behandlungen ist auch bei den Sterbefällen durch HIV ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen. Suizid heißt das signifikante Problem, das als dunkler Fleck auf dem Zeugnis der medizinischen

Tätigkeitsfeld verbleibt. Suizid ist der tödliche Ausgang einer Depression. Nicht nur ist die Suizid-Häufigkeit seit den 1950er Jahren nicht gesunken, sie ist sogar angestiegen. Unsere Frage muss daher lauten: warum hinken wir so weit hinterher, wenn es darum geht, Depression und Suizid ernst zu nehmen?

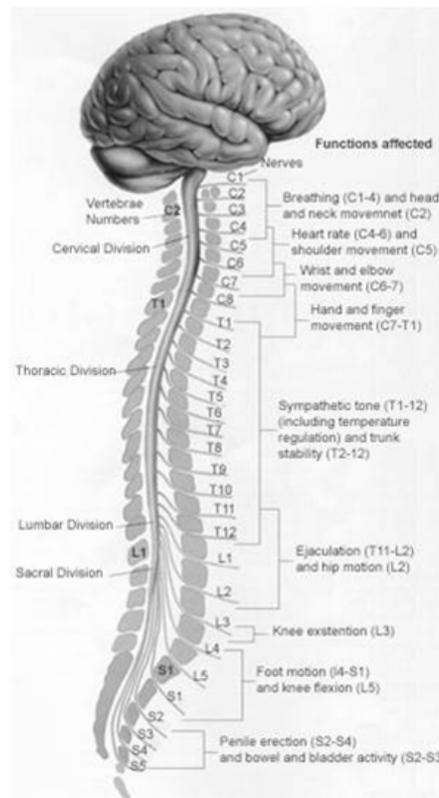
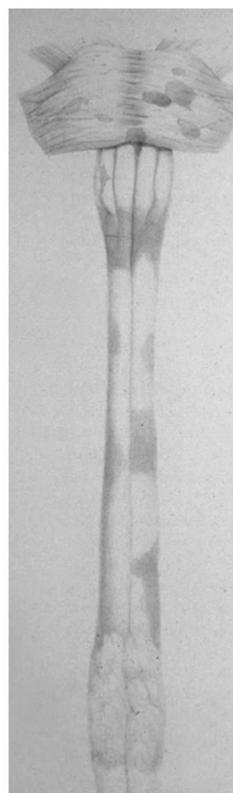
Leider ist einer der Gründe, warum es auf dem Gebiet der Depression nicht ähnliche Fortschritte wie bei manchen anderen Krankheiten gegeben hat, auch im Zusammenhang mit dem sozialen Stigma zu sehen, das der Depression anhängt. Etliche (amerikanische) Berühmtheiten haben nichts dabei gefunden, öffentlich über HIV zu sprechen, so etwa der Basketballer Magic Johnson, der Tennisspieler Arthur Ashe oder der Schauspieler Rock Hudson. Aber es gibt nur sehr wenige Menschen, die öffentlich über ihre Erfahrungen mit Depression sprechen. Als Brooke Shields über die Depressionen sprach, unter denen sie nach der Geburt ihres Kindes litt, machte sich Tom Cruise, oft mit Unterstützung der Medien, darüber lustig. Die soziale Stigmatisierung hat bei der geringen Aufmerksamkeit, die der Depression gewidmet wurde, sicherlich eine Rolle gespielt. Obwohl die Häufigkeit von Suizid als Todesursache im DHHS-Report niedriger ist als die anderer Erkrankungen, so sind die Zahlen doch nicht unbedeutend. Es handelt sich immerhin um die vierthäufigste Todesursache im Altersbereich zwischen 25 und 44 Jahren in den USA und die dritthäufigste bei Menschen unter 24 Jahren.

Die Definition von Depression sowie ihre heterogene Natur machen sie vom klinischen und wissenschaftlichen Standpunkt aus schwer zu untersuchen. Die Diagnose einer Depression gründet sich (in den USA) auf das *Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatry* (DSM-IV). Eine Person muss mindestens fünf der neun aufgeführten Symptome für eine Dauer von über zwei Wochen aufweisen, um diese Diagnose zu rechtfertigen. Zu den neun Symptomen gehören Schlafstörungen (entweder zu viel oder zu wenig), mangelndes Interesse oder Lebensfreude, Gefühle der Schuld oder Wertlosigkeit, mangelnde Energie, unangenehme Stimmung (entweder Traurigkeit oder

Reizbarkeit), Konzentrationsschwierigkeiten, Appetitstörungen (entweder zu viel oder zu wenig), psychomotorische Verlangsamung sowie Gedanken an Suizid oder Tod. Damit die Diagnose der klinischen Depression ausgesprochen werden kann, muss wenigstens eines der beiden Symptome Interesselosigkeit oder Niedergeschlagenheit vorliegen. Das Problem bei diesem Ansatz liegt darin, dass über 227 Kombinationen möglich sind, um den Kriterien einer klinischen Depression laut DSM zu genügen. Das erlaubt eine sehr großen Bandbreite von Möglichkeiten innerhalb des Spektrums der Depression. Nimmt ein Forscher Patienten in eine Studie über Depression auf, so hat er potenziell 227 verschiedene Symptomkombinationen zu berücksichtigen. Das stellt für die Forschung über Depression und für ihr Verständnis ein ernsthaftes Problem dar.

So kann es z.B. vorkommen, dass ich in meine Untersuchung eine Person aufnehme, die unter Schlafstörungen, Teilnahmslosigkeit, Schuldgefühlen, mangelnde Energie und Launenhaftigkeit leidet. Eine andere Person hingegen mag unter mangelndem Interesse, Konzentrationsproblemen, Essstörungen, psychomotorischer Verlangsamung und Suizidvorstellungen leiden. Das einzige Symptom, das die beiden gemeinsam haben, ist ihre Teilnahmslosigkeit, alle anderen Symptome sind unterschiedlich. Und trotzdem lautet für beide die Diagnose Depression und sie nehmen beide an meiner Untersuchung teil. Das entspricht grob der Situation, in der ich ein wunderbares neues Antibiotikum testen will, das ich zur Behandlung einer Lungenentzündung auf den Markt bringen möchte und in die betreffende Untersuchung jeden mit aufnehme, der einen Husten hat. Das Problem dabei ist, dass Husten ein sehr unspezifisches Symptom ist. Eine Person mit Husten kann unter Lungenentzündung leiden oder auch nicht. Die Symptome einer Depression sind ebenfalls sehr unspezifisch und folglich nehmen wir in unsere Studien Menschen mit auf, die unter sehr vielen unterschiedlichen Arten einer Depression leiden und vielleicht aber auch unter tatsächlich unterschiedlichen Erkrankungen. Um mit unserem Verständnis und mit der Behandlung der Depression voran zu kommen, müssen wir einen Weg finden, mit diesem Heterogenitätsproblem fertig zu werden.

Als ich begann, mich mit Autoimmunerkrankungen zu beschäftigen, wurde ich oft gefragt, was denn ein Psychiater mit Interesse an Depression in diesem Bereich suche. Meine Antwort lautete: "Warum raubt Willy Sutton Banken aus? Weil in den Banken das Geld liegt." Warum untersuche ich Erkrankungen des zentralen Nervensystems? Weil dort die Depression liegt. Die Häufigkeit von Depression bei Menschen, die unter einer dieser Autoimmunerkrankungen und Entzündungen im Gehirn leiden, ist relativ hoch. Als Ursache für Depression sind diese Erkrankungen höher einzuschätzen als ein regelmäßiges Auftauchen von Depression in der familiären Krankheitsgeschichte und wichtiger als Kindeserziehung.



Das ist eine Zeichnung (links) der früheren Schädigungen des zentralen Nervensystems (ZNS), die bei MS-Patienten auftreten. Menschen mit MS weisen die höchste Häufigkeit von zusätzlich zur Haupterkrankung

auftretender Depression auf, und zwar im Vergleich zu jedem anderen Krankheitsbild. Vor diesem Hintergrund und mit diesem Verständnis trat Dr. Douglas Kerr zum ersten Mal auf mich zu, als er gerade das erste und bislang einzige Zentrum zur Behandlung von transverser Myelitis weltweit an der *Johns Hopkins University School of Medicine* eröffnet hatte. Er bat mich, an seiner Arbeit teilzunehmen. Ich teilte ihm mit, dass mein Forschungsschwerpunkt auf MS lag, und zwar wegen des Zusammenhangs, der zwischen MS und Depression besteht (Patten & Metz, *Psychother Psychosom*, 1997, 66:286-92). Die lebenslange Häufigkeit des Auftretens von Depression liegt bei 37-62% für Menschen, die unter MS leiden, gegenüber 17% in der allgemeinen Bevölkerung. Depression tritt bei MS-Patienten häufig auf und steht im Zusammenhang mit beträchtlicher Morbidität und Mortalität. Die Hinweise, die uns zur Verfügung stehen, weisen darauf hin, dass die Depression bei MS durch die Auswirkung der entzündlichen Schäden im Gehirn verursacht wird. Es besteht weder ein genetischer Einfluss noch gibt es eine Korrelation zwischen körperlicher Behinderung, Perioden der Immunaktivierung und stärkerer Depression und Suizid.

Dr. Kerr war sich zu dieser Zeit wohl bewusst, dass über TM sehr wenig bekannt war. Er sagte, TM sei eine Art MS des Rückgrats: eine autoimmunbedingte Entzündung des Rückgrats mit Auswirkungen auf beiden Seiten des Rückenmarks. Sie ist durch das Immunsystem vermittelt und die Schädigungen im Rückgrat führen zu Behinderungen. Diese können sich auf motorische und sensorische Funktionen auswirken und Funktionsstörungen von Blase, Darm und der Sexualorganen bedingen. Ein Drittel der Patienten erholt sich, bei einem weiteren Drittel tritt eine Zustandsverbesserung ein, beim letzten Drittel ist die langfristige Entwicklung sehr schlecht. Dann erzählte er mir, dass er den Eindruck habe, viele der TM-Patienten seien depressiv.

Meine instinktive Reaktion war, dass Dr. Kerr zwar Depression sagte, aber eigentlich Demoralisierung (Entmutigung) meinte. Ich entgegnete ihm, dass es im Zusammenhang mit einer TM eigentlich zu keiner Depression kommen sollte, da der "Stimmungsthermostat" sich im Gehirn befindet und nicht im Rückenmark, das ja von der TM betroffen ist. Daraufhin bat er mich, die TM-Klinik zu besuchen, um meine eigenen medizinischen Untersuchungen und Beobachtungen anzustellen. Ich sagte ihm, dass meine Bewertung der Patienten, die unter Depression litten, auch eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen transverser Myelitis und Depression beinhalten müsse, wenn wir verstehen wollten, was da vor sich ginge.

Wir begannen damit, die Patienten der Klinik auf Depression zu untersuchen. Wir untersuchten aufeinander folgende Patienten mit Multipler Sklerose und aufeinander folgende Patienten mit transverser Myelitis. Wir verglichen die Ergebnisse für diese Patienten mit den Durchschnittswerten, die durch Anwendung des SCL-90R-Screeningtests für Depression bekannt waren. Die dunkle Säule ganz rechts für jede Kategorie im Diagramm stellt die Patienten dar, die den Depressionskriterien zu 98% oder mehr entsprechen; die hellgraue Säule halb rechts steht für schwere Depression, so etwa bei 2% der allgemeinen Bevölkerung. Der Wert von 14% der allgemeinen Bevölkerung stellt Menschen mit mild bis moderaten Formen von Depression dar, während 84% der allgemeinen Bevölkerung laut diesem Test nicht depressiv sind. Der bekannte Anteil an depressiven Menschen in der Gesamtbevölkerung liegt bei 5%. Diese Zahl liegt zwischen den 2% und den 14%, die man in folgendem Diagramm sieht, da manche der Menschen, die von diesem Test als leicht depressiv bewertet wurden, in der Tat demoralisiert waren oder unter Stress litten, aber nicht unter einer klinischen Depression, da der SCL-90R-Test in diesem Bereich nicht in der Lage ist, eindeutig zu differenzieren.

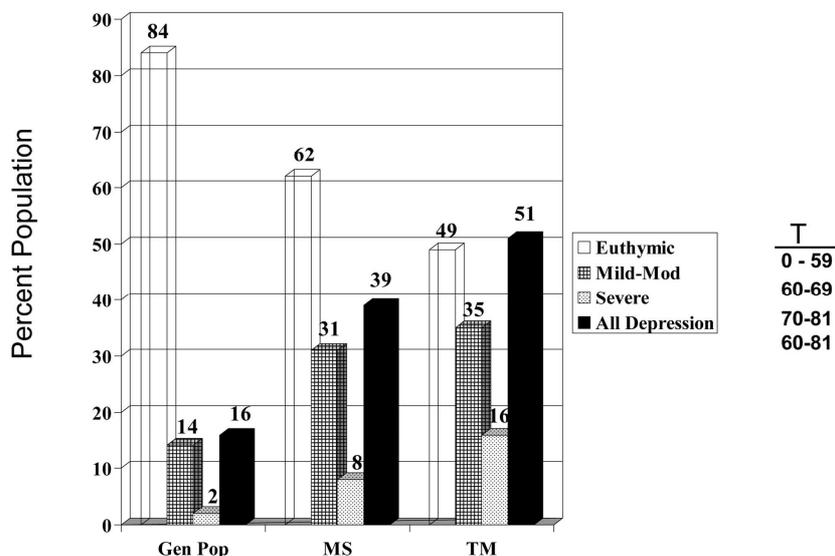


Abb.: Depressionshäufigkeit bei TM, MS und in der allgemeinen Bevölkerung, gemessen mit Test SCL-90R

Legende:

- | | | |
|--------------------|---|-------------------------------|
| Percent Population | = | Prozentanteil der Bevölkerung |
| Gen. Pop. | = | Allgemeine Bevölkerung |
| Euthymic | = | Ausgeglichen |
| Mild-Mod | = | leichte-moderate Depression |
| Severe | = | schwere Depression |
| All Depression | = | voll ausgeprägte Depression |

Im Zusammenspiel mit MS lag der Anteil der depressiven Patienten zwischen 8% und 31%; in zahlreichen Untersuchungen wird ein Mittelwert von 25% angenommen. Für uns war es schockierend zu sehen, dass der Depressionsanteil bei TM-Patienten mindestens genau so hoch, wenn nicht sogar höher war, wenn man die Schwere der Krankheit mit berücksichtigt. Alle Patienten im schweren Bereich litten unter Depression. Die Depression bei TM ist mindestens vergleichbar, wenn nicht gar schwerer als bei den MS-Patienten.

Nachdem ich diese Ergebnisse zur Kenntnis genommen hatte, stimmte ich mit Dr. Kerr überein, dass ein beträchtlicher Anteil der TM-Patienten unter Depression leidet. Unseren Kollegen fiel es schwerer, diese Erkenntnis zu akzeptieren. Sie dachten, was ich vorher auch gedacht hatte: dass die plötzliche, tief greifende Erfahrung mit TM wie ein schwerer Schlag wirke

und die Patienten deprimiere. Sie wiesen die Diagnose der Depression zurück. Ich vermutete, dass die Depression so etwas wie der Kanarienvogel unter Tage sein könnte. Vielleicht war sie nichts anderes als ein Anzeichen dafür, dass bei der transversen Myelitis das Gehirn tatsächlich in Mitleidenschaft gezogen wird. Ich bat Dr. Kerr die Kriterien für eine Diagnose der transversen Myelitis zu erklären. Er antwortete mir, dass eines der Kriterien das Vorhandensein einer Entzündung im zentralen Nervensystem sei, nachweisbar zum Beispiel durch weiße Blutkörperchen im Liquor. Das war mein Heureka!-Moment: die aktiven ärgerlichen Zellen befinden sich im zentralen Nervensystem an einem Ort, von dem aus sie als Außenstehende eine Wirkung auf das Gehirn ausüben können; die Barbaren haben das Tor der Blut-Hirn-Schranke passiert.

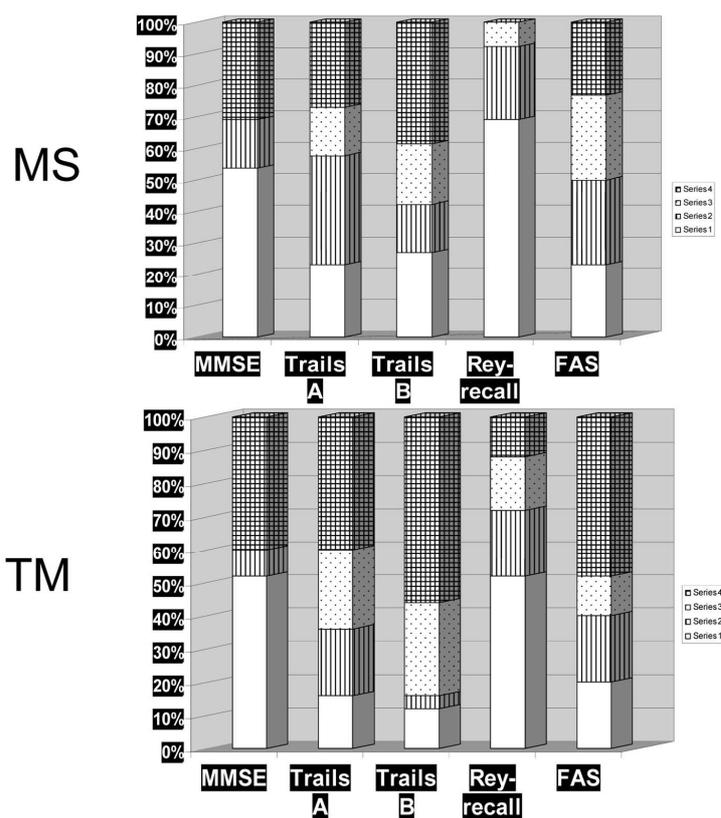


Abbildung: Quartilverteilung der Testergebnisse bei ATM- und MS-Patienten

Englische Originalfassung

Kaplan, Adam.: *A Journey from the Mind to Brain to Mind. The Biological Basis for Depression*, TMA Newsletter Vol. 8 - Issue 1, Herbst 2007, S. 13 - 23

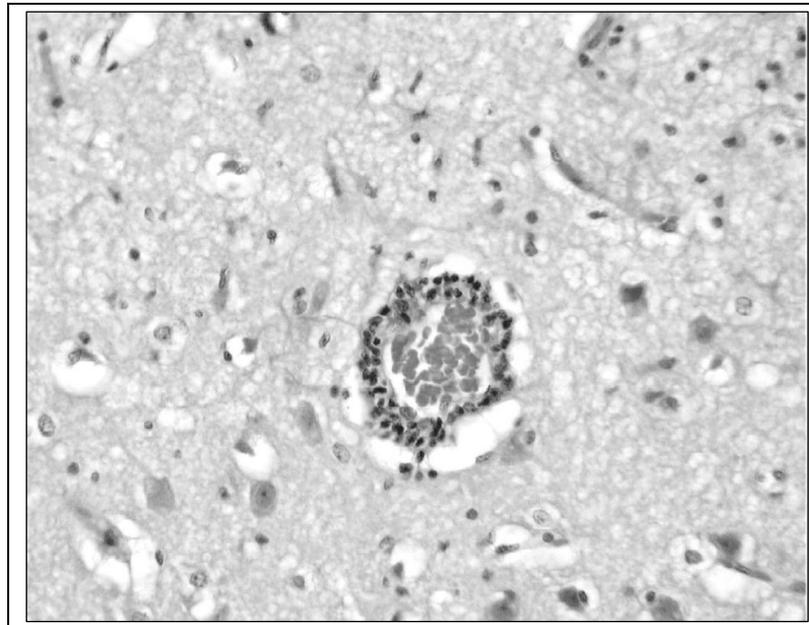
Wenn im zentralen Nervensystem eine Entzündung vorliegt, so ist es möglich, dass die Depression tatsächlich einen Hinweis auf eine Beteiligung des Gehirns bei dieser Erkrankung darstellt. Bevor ich begann, an Dr. Kerrs Arbeit teilzunehmen, hatte noch niemand eine pathologische Untersuchung des Gehirns eines TM-Patienten. Die Untersuchungen beschränkten sich auf das Rückenmark, da bis zum heutigen Tag davon ausgegangen wird, dass die TM strikt eine Erkrankung des Rückenmarks ist.

Nachdem wir zu dem Schluss gelangt waren, dass das Vorliegen einer Depression wahrscheinlich einen Hinweis auf eine Beteiligung des Gehirns bei TM darstellt, beschlossen wir, Gedächtnis und Konzentrationsfähigkeit genauer unter die Lupe zu nehmen. Sowohl das Gedächtnis als auch die Konzentrationsfähigkeit sind Anzeichen einer Beteiligung des Gehirns und sie sind bei 50% der MS-Patienten in Mitleidenschaft gezogen.

Wir haben die Konzentration unter anderem mit dem Rey-Recall-Test gemessen. Das ist einer der empfindlichsten Tests zur Feststellung einer kognitiven Beeinträchtigung bei Multipler Sklerose. Das Diagramm zeigt, dass rund 75% der MS-Patienten im untersten Viertel (=Quartil) zu finden waren (rund drei Mal so viele wie erwartet, was ein Anzeichen für einen hohen Anteil an leichter kognitiver Beeinträchtigung ist). In einer Bevölkerung ohne MS würde man einen Anteil von 25% in jedem Viertel erwarten. Das gleiche Muster von Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und der Konzentrationsfähigkeit findet sich auch unter den TM-Patienten. Auch hier legen die Ergebnisse nahe, dass eine kognitive Beeinträchtigung, ebenso wie eine Depression, ein Anzeichen für eine Beteiligung des Gehirns an der TM ist.

Wir baten Dr. Carlos Pardo eine Gewebeprobe eines Patienten zu untersuchen, der seinen Körper der Wissenschaft zur Untersuchung freigegeben hatte bevor er an Komplikationen der transversen Myelitis

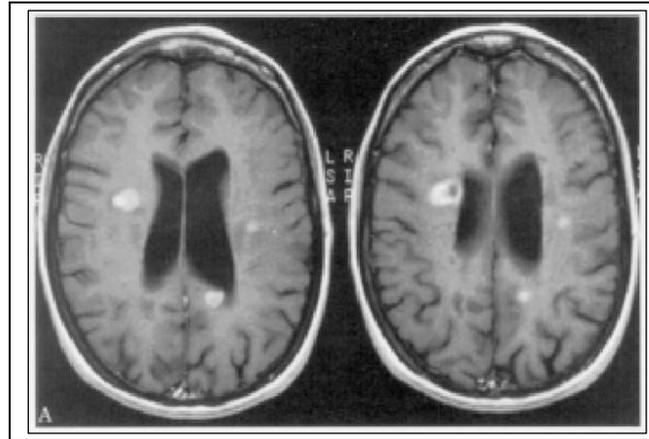
starb. Dr. Pardo berichtete, dass eine Entzündung im Hirn vorlag, die man unter dem Mikroskop sehen könne, obwohl die Person eine normales Gehirn-MRT hatte.



Infiltration des Gehirns durch Immunzellen

Die obige Abbildung ist ein Querschnitt des Gehirns, nicht des Rückenmarks. Es ist die parietale Rindenregion, die unter anderem die Verarbeitung der Sinneswahrnehmungen kontrolliert. In dieser Abbildung sollte lediglich eine Menge roter Blutkörperchen zu sehen sein. Dagegen drängen sich die roten Blutkörperchen alle in einem Kapillargefäß, einem sehr kleinen Blutgefäß, das sich durch das Hirn schlängelt. Die Wände des Kapillargefäßes sollten nur eine Zellschicht dick sein. Die dunklen Zellkerne drängen sich um das Blutgefäß und bilden eine Art Manschette, dort wo sich aktivierte, verärgerte Immunzellen, weiße Blutkörperchen befinden. Das ist genau das, was man im Frühstadium einer Multiplen Sklerose sieht, bevor sich eine Gehirnläsion oder MS-Plaques bildet. Die wird sich dann erweitern und zu einer Läsion werden, die auch im MRT sichtbar ist. Bei der transversen Myelitis geht die Entwicklung nie so weit, dass die Läsion im MRT sichtbar ist.

Transverse Myelitis bedeutet per Definition, dass man keine Schädigungen im Gehirn sieht. Doch auch wenn das Hirn-MRT normal ist, so scheint es doch eine aktivierte und aggressive Entzündung im Gehirn der TM-Patienten zu geben, die aber noch unterhalb der Schwelle liegt, die durch bildgebende Verfahren erfasst werden kann.



Was ist der wichtigste Vermittler von Depression bei MS: haben wir an der richtigen Stelle gesucht?

Ein Betrunkener sucht einen Schlüsselbund unter einer Straßenlaterne. Ein Passant bietet an, ihm zu helfen. Zusammen suchen und suchen sie – umsonst. Schließlich fragt der Passant den Betrunkenen, wo er denn die Schlüssel verloren habe. Der Betrunkene zeigt auf die andere Straßenseite. "Warum suchen Sie dann hier danach, wenn Sie sie auf der anderen Seite verloren haben," fragt der ungläubige Passant. Die Antwort: "Das Licht ist hier viel besser."



Dieser Witz beschreibt treffend das Problem, das wohl, wie wir glauben, in der Geschichte der Forschung über Depression bei Multipler Sklerose eine große Rolle gespielt hat. Wenn man eine MRT-Aufnahme des Gehirns eines MS-Patienten betrachtet, so sieht man die MS-typischen Schädigungen oder Plaques. In der MRT-Aufnahme sind sie als helle Flecken sichtbar. Alle haben daraus die gleiche Schlussfolgerung gezogen: die Depression muss in Zusammenhang mit diesen Plaques stehen. Bemerkenswerterweise korrelieren diese Plaques keineswegs mit Depression. Es gibt eine moderate Korrelation mit der Anzahl von Plaques, die sich aber letztlich als sehr aussageschwache Korrelation herausgestellt hat.

Wir sind heute der Ansicht, dass transverse Myelitis ein sehr viel besseres Modell als MS zur Untersuchung von autoimmunbedingter Depression darstellt. Im Gehirn der TM-Patienten sind keine Plaques sichtbar. Es gibt daher keine Verwirrung oder Ablenkung durch diese Plaques, wenn man untersucht, auf welche Weise sich die Entzündung auf das Gehirn auswirken und Stimmungsveränderungen auslösen kann. Menschen, die unter TM leiden, leiden unter der gleichen Depression und unter den gleichen kognitiven Beeinträchtigungen wie die MS-Patienten, nur ohne die Plaques. Das legt nahe, dass eine andere Ursache für die Depression vorliegt.

Wenn an einem TM-Patienten eine Lumbalpunktion vorgenommen wird, so wird der Liquor mit einer Nadel entnommen, die zwischen den Wirbeln L4 und L5 eingeführt wird. Es ist bemerkenswert, dass sich die Schädigung auch ganz oben im Nackenbereich befinden kann, und die weißen Blutkörperchen, die uns anzeigen, dass eine Immunaktivierung vorliegt, doch unten im Lendenbereich entnommen werden können. Das Immunsystem hat die Blut-Hirn-Schranke schon durchquert und verursacht Schwierigkeiten. Dr. Kerr und ich haben überlegt, wenn es möglich ist, bei einem zervikalen Anfall Immunzellen im Lendenbereich zu entnehmen, warum die Zellen sich nicht auch nach oben bewegen oder etwas aussondern sollten, das potentiell bis ins Gehirn wirken kann.

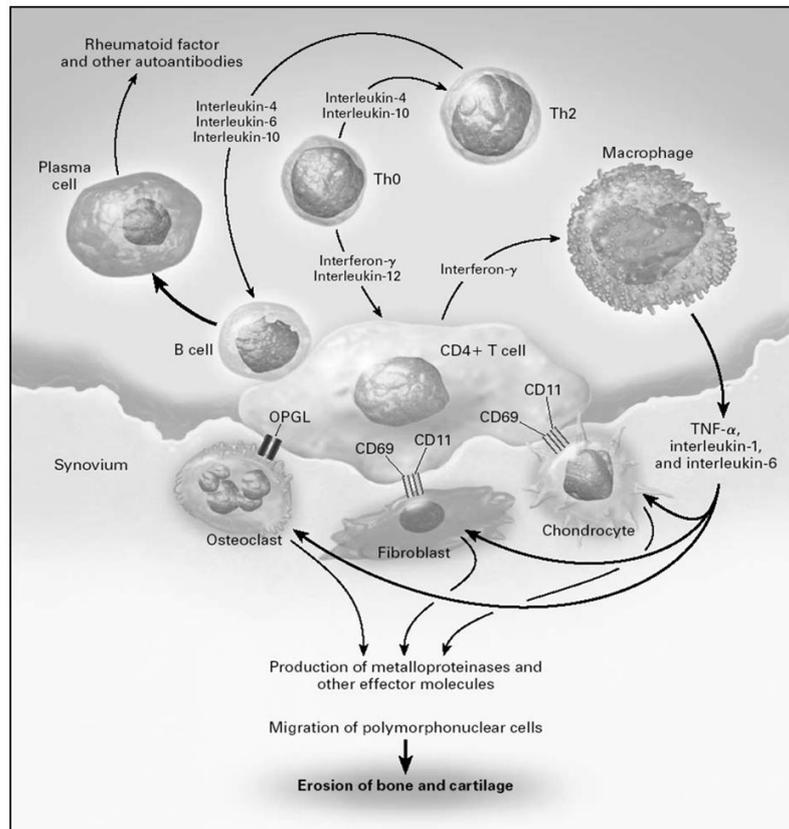


Figure 1. Cytokine Signaling Pathways Involved in Inflammatory Arthritis. The major cell types and cytokine pathways believed to be involved in joint destruction mediated by TNF- α and interleukin-1 are shown. Th2 denotes type 2 helper T cell, Th0 precursor of type 1 and type 2 helper T cells, and OPGL osteoprotegerin ligand.

Abb.: Zytokin-Signalfad bei entzündlicher Arthritis

Zeigt die wichtigsten Zelltypen und Zytokinpfade, von denen man annimmt, dass sie in der gemeinsam durch TNF-Alpha und Interleukin-1 vermittelten Zerstörung teilhaben. Th2 bezeichnet T-Helferzellen des Typs 2, Th0 Vorreiter von T-Helferzellen der Typen 1 und 2; OPGL = Osteoprotegerin-Ligand.

Legende:

- Rheumatoid factor and other antibodies = Rheuma-Faktor und andere Antikörper
- Plasma cell = Plasmazelle
- Macrophage = Makrophage
- Chondrocyt = Chondrozyt
- Production of metalloproteinases and other effector molecules = Produktion von Metalloproteinasen und anderer Effektor-Moleküle
- Migration of polymorphonuclear cells = Migration von polymorphonuklearen Zellen
- Erosion of bone and cartilage = Substanzverlust in Knochen und Knorpel**

Der nächste Schritt für uns war festzustellen, was sich im Immunsystem ausbreitet. Es gibt eine Reihe von Dingen, die sich im Immunsystem ausbreiten und zu den kritischen Dingen gehören die Zytokine.

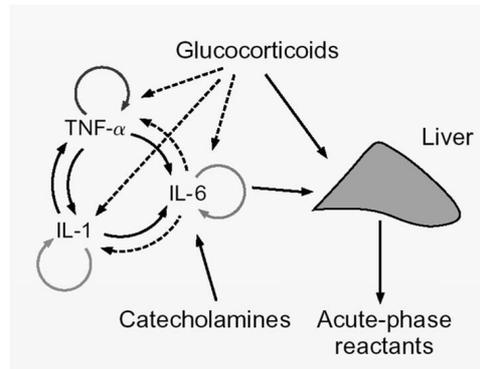


Abbildung: Interaktionen zwischen den entzündungsfördernden Zytokinen und den Wirkungen von Glukokortikoiden und Katecholaminen

Legende:

Glucocorticoids	=	Glukokortikoide
Liver	=	Leber
Catecholamines	=	Katecholamine
Acute-phase reactants	=	Reaktionsstoffe in der akuten Phase

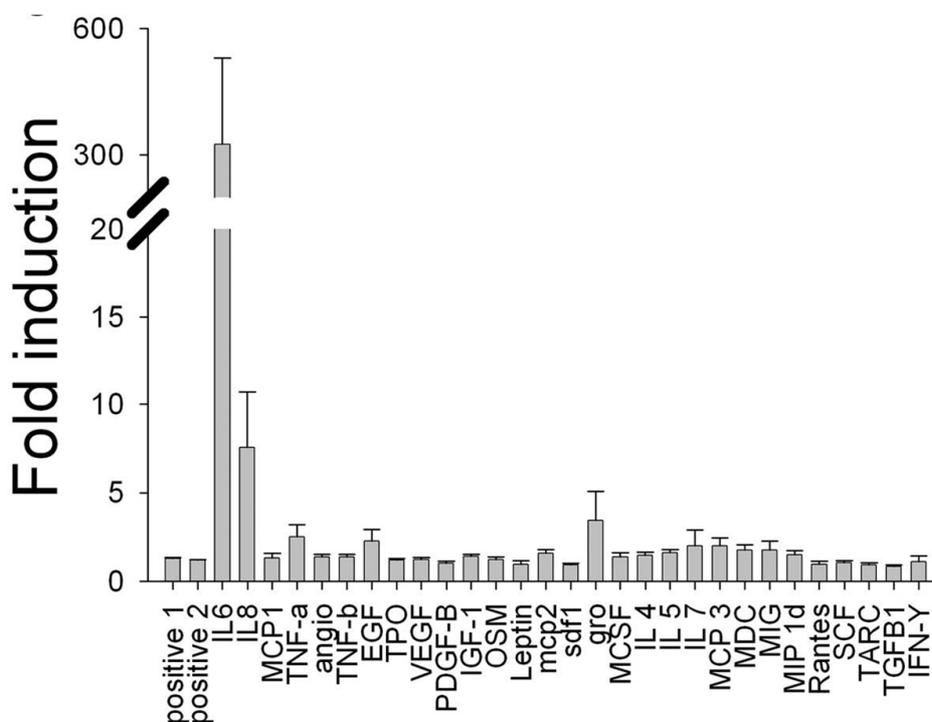
Zytokine sind chemische Boten zwischen den Zellen des Immunsystems. Zytokine sind der Weg, über den ein weißes Blutkörperchen mit anderen weißen Blutkörperchen kommuniziert. Das ist die Darstellung einer CD4+ T-Zelle, der Oberkommandierenden des Immunsystems. Das ist die Zelle, die von HIV außer Gefecht gesetzt wird. Wenn sie nicht mehr funktioniert, bricht das gesamte Immunsystem zusammen und man bekommt AIDS. Diese Zelle ist der General. Um die Truppen zum Appell zu rufen, sendet sie chemische Botenstoffe aus, die das betreffende Hornsignal blasen. Dieses Hornsignal bewirkt, dass alle anderen Immunzellen in Aufregung versetzt werden und beginnen, sich in Richtung Alarmstelle zu bewegen und ihre Arbeit zu tun. Die Zytokine sind die Signalüberbringer und ermöglichen zwei weißen Blutkörperchen zu kommunizieren, ähnlich wie Neurotransmitter als Boten zwischen Nervenzellen funktionieren. Die Zytokine breiten sich im gesamten Körper aus, um Hilfe, Unterstützung und Reservekräfte herbeizuholen.

Unter den Zytokinen, die an Autoimmunkrankheiten beteiligt sind, wurde für TNF-alpha, IL-1 und IL-6 bereits gezeigt, dass sie eine Schlüsselrolle bei vielen Krankheiten spielen, zu denen auch Arthritis gehört. Die Abbildung zeigt ein Gelenk. Die Zytokine werden aktiv in Reaktion auf die Überaktivierung des Generals, der CD4+ T-Zelle. Diese erkennt das Gelenk als fremd und setzt diese Boten frei, die selbst wiederum andere Zellen veranlassen, entzündungsfördernde Zytokine zu produzieren. IL-6 ist eines der drei Zytokine, die früh freigesetzt werden.

Die Beteiligung von IL-6 hat sofort meine Aufmerksamkeit erregt. Katecholamine (die einen Teil der "Kämpfe-oder-Fliehe-Reaktion" bilden) stimulieren die Produktion von IL-6; das bedeutet, dass in diesem System Stress eine Rolle spielt. Zu den Katecholaminen gehören die Stress-Neurotransmitter Norepinephrin und Epinephrin. Dies bedeutet, dass Stress, der Katecholamine freisetzt, IL-6 erhöht. IL-6 stimuliert auch die Produktion von Kortikosteroiden, im Menschen Cortisol. Cortisol ist die körpereigene Version eines endogenen Glukokortikoids, das zur gleichen Familie wie Solumedrol und Prednison gehört, die Patienten zur Bekämpfung der Überaktivierung des Immunsystems verabreicht werden. Cortisol ist die menschliche Version eines endogenen Steroids, also die Steroidversion, die von unserem Körper hergestellt wird. Es war bereits bekannt, dass Depression mit erhöhtem Aufkommen von Cortisol im Gehirn einher ging. Bei depressiven Patienten kann man den erhöhten Cortisolspiegel im Blutstrom mit Hilfe eines Tests namens Dexamethason-Suppressionstest messen. Bei 80% der depressiven Patienten ist der Cortisolspiegel höher als normal. IL-6 befindet sich daher in einer Schlüsselposition um eine Schlüsselrolle bei der Koordinierung von Cortisol spielen zu können, das wiederum ein Anzeichen sowohl von Stress als auch von Depression ist.

Es liegen auch unabhängige Nachweise vor, die zu Gunsten der Rolle von Zytokinen als Depressionsverursacher sprechen. Verabreicht man Tieren Zytokine, einschließlich IL-6, so tritt bei den Tieren das so genannte Krankheitsverhalten auf; dabei handelt es sich um ein Syndrom, dessen Symptome denen der Depression bei Menschen ähneln. Man nennt es Krankheitsverhalten, weil es keine Möglichkeit gibt, Depression beispielsweise bei einer Ratte zu definieren. Ratten mit Krankheitsverhalten haben kein Interesse, irgend etwas zu tun. Sie sind nicht sozial; setzt man eine weitere Ratte in ihren Käfig, so nähert sie sich ihr nicht und weiß nichts mit ihr anzufangen, selbst wenn sie dem anderen Geschlecht angehört. Ratten lieben Saccharin, doch Ratten mit Krankheitsverhalten sind nicht daran interessiert, einen Hebel zu drücken um an diese Belohnung zu kommen. Sie sind nicht daran interessiert, sich gut zu fühlen. Sie stehen auf und bewegen sich, sie gehen zum Füttern wenn sie hungrig sind, aber sie haben kein soziales Interesse an anderen Ratten oder auch nur an der eigenen Hygiene. Sie zeigen eine Reihe von Symptomen, von denen man sich gut vorstellen kann, dass dies eine Depression wäre, wenn sie eine Ratte hätte. Weitere direkte Anhaltspunkte für die Rolle der Zytokine bei Depression kommen aus der Beobachtung, dass Menschen depressiv werden, wenn man ihnen Zytokine verabreicht. Im Verlauf einiger früher Versuche mit Krebskranken gab man ihnen Zytokine, als Versuch, den Krebs zu heilen. Siehe da, sie wurden depressiv. Ein weiteres Beispiel aus der Gegenwart betrifft die Behandlung von Hepatitis C. Die Patienten werden mit Interferon- α behandelt, was dann die Produktion von anderen Zytokinen im Gehirn fördert, darunter auch IL-6. Interferon- α verursacht Depression bei 25% der Menschen die gegen Hepatitis behandelt werden. Patienten mit Hepatitis C werden laufend auf Depression kontrolliert, da von 2% von ihnen in Folge der Behandlung Suizidversuche unternehmen.

Es ist daher bekannt, dass Zytokine bei Menschen Depressionen verursachen können. Wir wissen auch, dass IL-6 den Cortisolspiegel erhöht. Es überrascht daher nicht, dass bei Verabreichung von Antidepressiva der Spiegel dieser entzündungsbegünstigenden Zytokine und des Cortisols sinkt, was ein zusätzliches Anzeichen für ihre Verwicklung in der Pathophysiologie der Depression darstellt. Es gab daher genug aus unseren Beobachtungen und unserem Verständnis genug Raum um mit einer Untersuchung des Liquors von TM-Patienten zu beginnen.



Die Skala des Diagramms spiegelt die Ergebnisse der Untersuchung wider. Obwohl wir IL-6 auf Grund unserer Kenntnisse aus früheren Forschungen im Verdacht hatten, wollten wir die TM-Untersuchung nicht auf diesen einzigen Kandidaten beschränken. Wir begannen eine systematische Untersuchung von 42 unterschiedlichen Zytokinen im

Liquor von TM-Patienten. In diesem Diagramm sind 25 der 42 Zytokine dargestellt, die wir untersucht haben. Eine "1" auf der Y-Achse dieses Diagramms bedeutet, dass der Spiegel der betreffenden Zytokine bei Patienten mit TM im Durchschnitt gleich war wie bei der Kontrollgruppe ohne TM. Jeder Wert höher als "1" bedeutet, dass die TM-Patienten einen erhöhten Wert dieser Zytokine aufwiesen. So ist dem Diagramm z.B. ein erhöhter Spiegel der Zytokine IL-8 im Vergleich zur Kontrollgruppe zu entnehmen. Man hätte annehmen können, dass ein um das Achtfache erhöhter Spiegel sicherlich eine vertiefte Kontrolle und Untersuchung verdient hätte. Doch unsere Aufmerksamkeit war sofort von den Ergebnisse für IL-6 gebannt. Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass es sich um eine gebrochene Darstellung handelt: die Skala springt von 20 auf 300. Es ist nicht annähernd genug Platz auf der Seite vorhanden, um das Verhältnis zwischen den IL-6-Spiegeln und denen der anderen untersuchten Zytokine darzustellen. Dieses Verhältnis ist, im Durchschnitt, um das 300-fache erhöht, nicht um das 20-fache, und dieses Ergebnis war für uns umwerfend. In Biologie wertet man Ergebnisse als interessant genug, um darüber publizieren zu können, wenn man eine Steigerung um 30% beobachtet. In diesem Fall gab es eine Steigerung um das 300-fache, entsprechend also einer Steigerung um 30.000%. In unseren kühnsten Träumen hatten wir kein so atemberaubendes Ergebnis erwartet.

Wir maßen die IL-6-Spiegel von Patienten mit transverser Myelitis kurz nach ihrem Eintreffen in der Notaufnahme oder bei ihrer akuten Aufnahme (d.h. kurz nach dem ersten Einsetzen der Symptome). Dann stellten wir bei einer Nachuntersuchung (rund 6 Monate nach dem Einsetzen ihrer neurologischen Symptome) das Maß ihrer Beeinträchtigungen unter Verwendung der EDSS-Skala fest. Alle Patienten, die Werte unter 4 aufweisen, sind noch in Lage, unabhängig zu gehen; zehn steht für Tod, den schlimmsten Fall. Der Spiegel der Zytokine und von IL-6 im Besonderen korrelierte sehr schön mit der Entwicklung dieser Patienten.

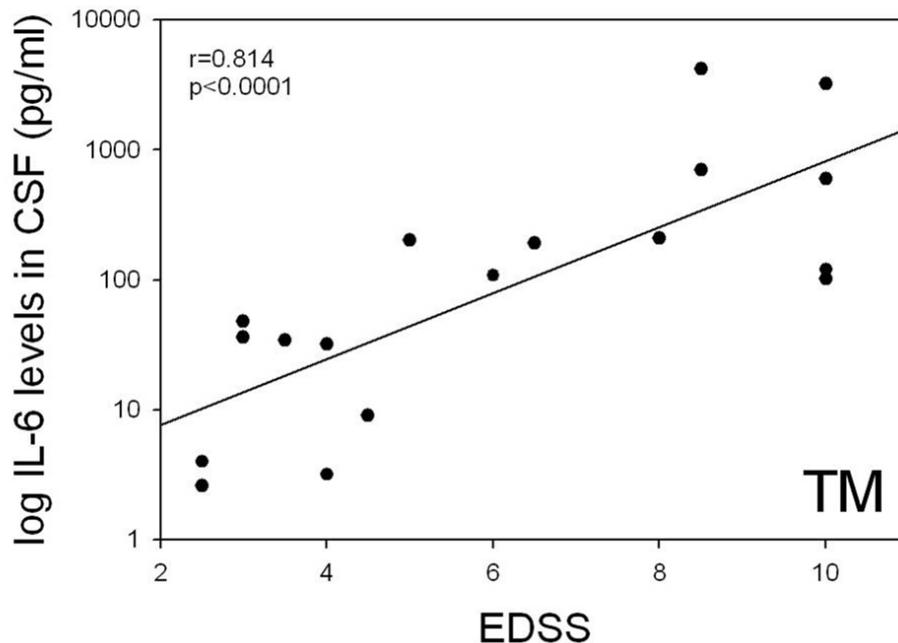


Abbildung: Akute IL-6 versus langfristige Beeinträchtigung bei TM

Legende:

log IL-6 levels in CSF (pg/ml) = Logarithmus des IL-6-Spiegels im Liquor (pg/ml)

Alle Patienten, die im Akutzustand mit IL-6-Spiegeln von unter 50 pg/ml vorstellig wurden, entwickelten sich gut und waren im Verlauf der Nachbehandlung fähig, unabhängig zu gehen.

Wir führten eine Untersuchung durch die nachwies, dass IL-6 sowohl notwendig als auch ausreichend für die Schädigung des Rückenmarks ist, die wir bei der transversen Myelitis vorfinden (Kaplin, et al. *Journal of The Transverse Myelitis Association*, Vol. 1, Januar 2006). Entnimmt man einem Patienten mit schwerer transverser Myelitis im Akutzustand Liquor und führt diesen einem Rückenmark im Labor zu, so tötet der Liquor Zellen des Rückenmarks ab. Der Liquor von TM-Patienten ist toxisch für das Rückenmark, und das ist auch der Grund, warum er bei der Person, von der er entnommen wurde, den Schaden angerichtet hat. Wenn man all die anderen Proteine im Liquor belässt und nur ein

einziges Protein, das IL-6 entnimmt, so ist der Liquor für ein Labor-Rückenmark nicht mehr toxisch oder gefährlich. IL-6 ist daher nötig, um die Schädigung im Rückenmark zu verursachen. IL-6 ist aber auch ausreichend, um die Schädigung des Rückenmarks zu verursachen. Als wir IL-6 in das Rückenmark von Ratten injizierten, verursachte es eine über mehrere Tage andauernde Querschnittslähmung. Untersucht man das Rückenmark der mit IL-6 behandelten Ratten, so gleicht es pathologisch dem Rückenmark, das man auch bei TM-Patienten vorfindet: es weist die gleiche Art mikroskopisch kleiner Schädigungen auf, die man auch bei TM-Patienten sehen kann.

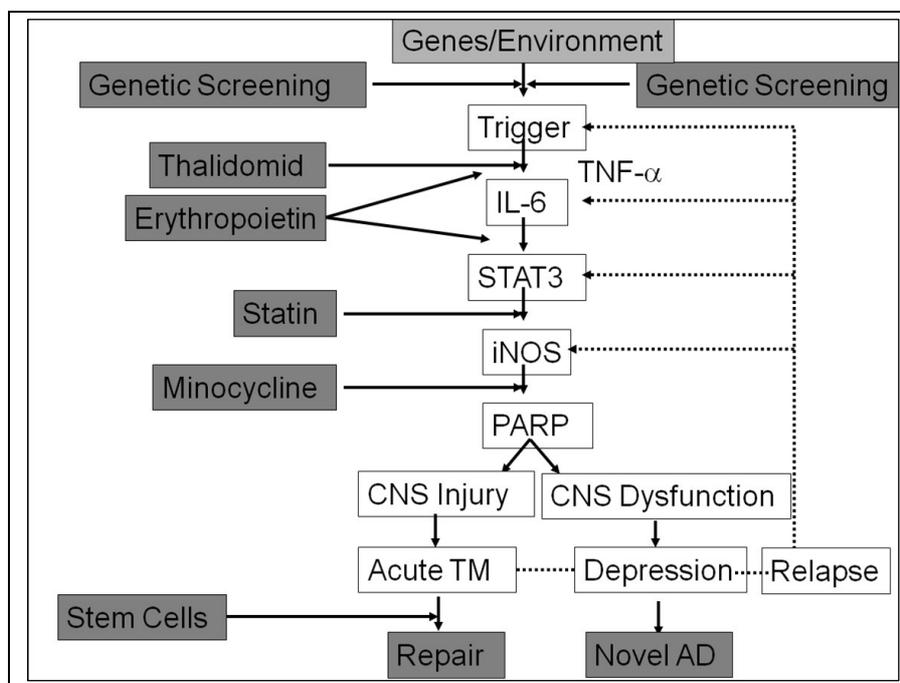


Abb.: Auslösende Pfade und Einwirkungen

Legende:

Genes/Environment	=	Gene/Umwelt
Genetic Screening	=	Gen-Screening
Trigger	=	Auslöser
CNS Injury	=	Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS)
CNS Dysfunction	=	Funktionsstörung des ZNS
Relapse	=	Rückfall
Stem Cells	=	Stammzellen
Repair	=	Reparatur
Novel AD	=	Neue Alzheimer-Erkrankung

Englische Originalfassung

Kaplan, Adam.: *A Journey from the Mind to Brain to Mind. The Biological Basis for Depression*, TMA Newsletter Vol. 8 - Issue 1, Herbst 2007, S. 13 - 23

Im Verlauf unserer Untersuchung der Depression waren wir rein zufällig einem der zentralen Geheimnisse der transversen Myelitis auf die Spur gekommen: Was verursacht die Schädigung? Welche Waffe verwendet das Immunsystem letztlich, um die Läsionen bei der transversen Myelitis zu verursachen?

Das war eine unglaublich wichtige Entdeckung. Wir untersuchten anschließend, wie das IL-6 den Schaden im Rückenmark verursacht. Genauer: welche Reihenfolge von Ereignissen oder Kaskaden durch IL-6 ausgelöst wird, die dann zu den neuronalen Schäden und Funktionsstörungen führt. Wir kennen heute den gesamten Signalweg, den IL-6 verwendet, um den Schaden im zentralen Nervensystem zu verursachen. Und jetzt, wo wir den Signalweg kennen, können wir damit beginnen, Möglichkeiten zu suchen, diesen auslösenden Signalweg zu unterbrechen um das Entwicklung des Anfalls aufzuhalten. In dieser Abbildung sind einige der möglichen medikamentösen Eingriffsmöglichkeiten dargestellt. Dabei handelt es sich um Medikamente, die von der US-Aufsichtsbehörde FDA bereits für andere Anwendungen freigegeben sind. Minozyclin ist ein Antibiotikum; es ist auch als Medikament gegen Multiple Sklerose in der Diskussion. Erythropoietin und Statine werden in Experimentalprotokollen bereits zur Behandlung von MS verwendet, obwohl wir noch nicht genau wissen, wie diese Medikamente funktionieren. Unsere Arbeit über IL-6 und dessen Signalweg legt nahe, dass sie diesen einfachen Pfad blockieren. Wir starten an der Johns Hopkins eine Feldstudie mit Erythropoietin als neuroprotektiven Wirkstoff während eines akuten TM-Anfalls. Die folgende Reihe von Untersuchungen kann den Einsatz von Erythropoietin bei Patienten mit wiederkehrender TM testen. Sobald der auslösende Signalweg des entzündlichen Anfalls bekannt ist, dauert es nicht lange, bis Behandlungen gefunden werden, die schon freigegeben sind und wir können anfangen, neue Behandlungen zu entwickeln.

Mein Institutsleiter sagte: "Das ist alles ganz wunderbar. Sie haben ja mit Doug Kerr hervorragende Arbeit geleistet. Aber was haben Sie in der letzten Zeit für mich in Psychiatrie gemacht?" In unserer Aufregung darüber, die Ursache der Gewebeschädigungen bei TM entdeckt zu haben, hatte wir uns von unserem ursprünglichen Motiv für die Untersuchung ablenken lassen. Ich antwortete: "Oh, da haben Sie recht, Psychiatrie, das hatte ich ganz vergessen." So kehrten wir zur Frage der Depression zurück. In unserer folgenden Untersuchung beobachteten wir die Auswirkungen von IL-6 auf das Gehirn. Wir verwendeten das gleiche Verfahren und die gleiche Dosis, die wir schon für das Rückenmark der Ratten verwendet hatten und die im Rückenmark Schäden verursacht hatte, und injizierten IL-6 in das Zentrum ihres Gehirns. Den Gehirnen der Ratten schien es wunderbar zu gehen. Wir betrachteten sie unter dem Mikroskop nach dem Experiment und wir konnten nichts feststellen. Es gab keinerlei Gewebeerstörung, wie wir sie im Rückenmark gesehen hatten. Ich vermutete, dass eine Veränderung irgendeiner Art stattgefunden haben musste, daher beschlossen wir, genauer nachzusehen, um herauszufinden, was passiert war.

Die Abbildung auf der nächsten Seite zeigt das limbische System, das mit dem olfaktorischen System beginnt. Das limbische System ist der Sitz der Gefühle. Der emotionale Kreislauf des Gehirns beginnt in der Nase. Das ist der Grund, warum die Parfümindustrie so erfolgreich ist: der Geruchssinn bringt unsere Emotionen so richtig auf Trab. Vom olfaktorischen System führt es direkt in den limbischen Kreislauf ganz hinunter bis zum Hippocampus. Bemerkenswerterweise ist der Hippocampus nicht nur für Emotionen wichtig, sondern auch für die Kognition. In TM gibt es, genau wie bei MS, wie wir schon besprochen haben, sowohl ein Depressionsrisiko als auch Gedächtnis- und Konzentrationsschwierigkeiten.

Eine Durchsicht der Fachliteratur zeigt, dass bei deprimierten Patienten das Volumen des Hippocampus um 20% zurückgeht. Die Größe dieser

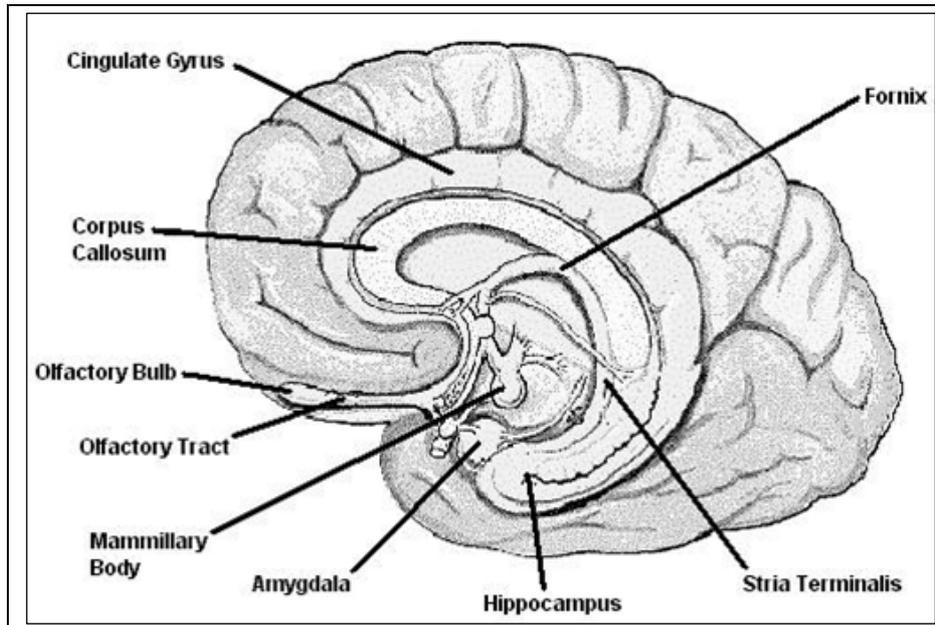


Abb.: Das limbische System – Der Hippocampus als Sitz der Kognition und Emotion

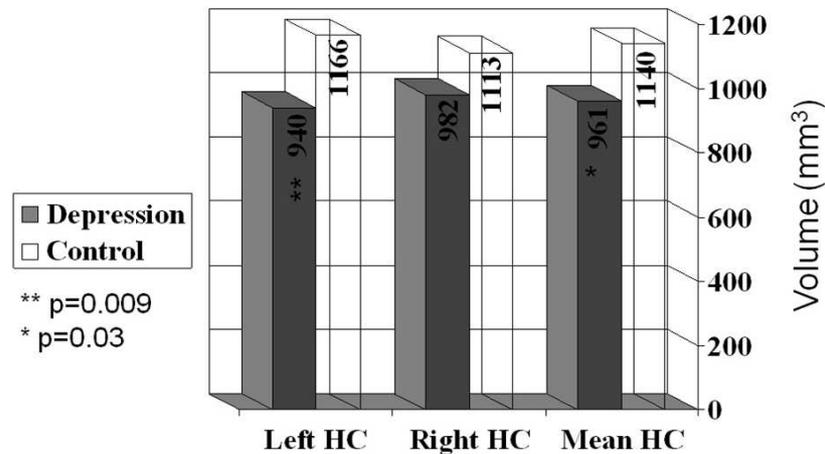
Legende:

Cingulate Gyrus	=	Gyrus cinguli
Fornix	=	Fornix
Stria Terminalis	=	Stria terminalis
Hippocampus	=	Hippocampus
Mammillary Body	=	Mamillarkörper
Olfactory Tract	=	Riechbahn
Olfactory Bulb	=	Riechkolben
Corpus Callosum	=	Corpus callosum

Gehirnregion (des Hippocampus) verringert sich im Lauf der Zeit, wenn der Patient nicht gegen Depression behandelt wird. Wird die Depression behandelt, so wird auch dieser Schrumpfungsprozess vermieden. Der Hippocampus ist eine von lediglich zwei Regionen des Erwachsenhirns, in denen im Verlauf des Lebens neue Nervenzellen generiert werden. Der Prozess nennt sich hippocampale Neurogenese; *neuro* steht für Nervenzelle und *genesis* für Geburt. Das ist ein interessantes Phänomen, und ein Nobelpreis wartet auf den Forscher, der herausfindet, wie und warum genau das geschieht. Während unseres ganzen Lebens werden im Hippocampus neue Neuronen produziert. Die Funktion der neuen Neuronen in dieser Region ist nicht bekannt.

Englische Originalfassung

Kaplan, Adam.: *A Journey from the Mind to Brain to Mind. The Biological Basis for Depression*, TMA Newsletter Vol. 8 - Issue 1, Herbst 2007, S. 13 - 23



+No volume loss in amygdala, caudate, frontal or temporal lobe or whole brain.
+Persisted after controlling for brain size, alcohol exposure, age, and education.

Abb.: Verlust von 20% des Hippocampusvolumens bei Depression

(Bremner JD et al., Am J Psychiatry, 2000)

Legende:

- Control = Kontrolle
- Left HC = Hippocampus links
- Right HC = Hippocampus rechts
- Mean HC = Hippocampus im Durchschnitt
- Volume = Volumen

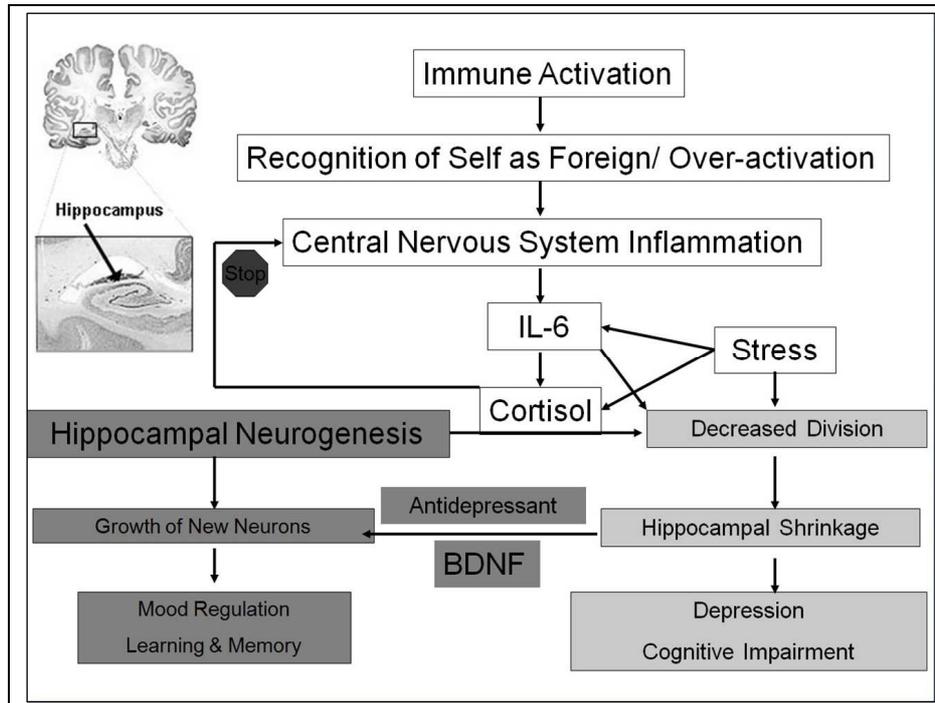
- + Kein Volumenverlust von Amygdala, Caudatum, Frontal- oder Temporallappen oder gesamtem Gehirn
- + Auch nach Kontrolle von Gehirngröße, Alkoholeinwirkung, Alter und Erziehung

Wir wissen, dass Depression und andauernder Stress zur Schrumpfung des Hippocampus führen und dass die Schrumpfung durch Behandlung mit Antidepressiva vermieden werden kann, was einer Veränderung der hippocampalen Neurogenese entsprechen kann.

Bemerkenswerterweise stimuliert die Behandlung mit Antidepressiva die Produktion von neuen Neuronen des Hippocampus ein, zwei Wochen nach Beginn der Therapie. Antidepressiva stimulieren nachweislich die Produktion von neuen Neuronen in dieser Region in einem Zeitfenster, das dem Zeitfenster entspricht, das dem ihrer Wirkung auf die Depression entspricht. Wenn die Antidepressiva verabreicht werden, erfolgt in den ersten Tagen keine Wirkung. Nach zwei, drei Wochen beginnen wir, die Produktion von neuen Neuronen zu bemerken. Dieses Phänomen erfolgt

zeitgleich mit der Besserung der Depression des Patienten. Schließlich haben Forscher kürzlich durch Experimente an Ratten gezeigt, dass die Antidepressiva keine Wirkung auf das Verhalten der Ratte mehr haben, das man im Labor feststellen könnte, wenn man die Produktion der neuen Neuronen im Hippocampus blockiert. Verabreicht man ihnen Antidepressiva, so scheint sie das zu beruhigen, sie verhalten sich gelassen und sie bewegen sich ins Freie und fressen im Licht. Generell fressen Ratten und Mäuse nur ungern im Licht, sie ziehen es vor, in Deckung zu bleiben. Blockiert man die Produktion neuer Neuronen (die hippocampale Neurogenese), so üben die Antidepressiva ihre Wirkung auf das Verhalten der Tiere nicht mehr aus und die Tiere verhalten sich nicht gelassener, obwohl sie die gleiche Behandlung bekommen. Diese Untersuchung bewog uns, uns auf den Hippocampus zu konzentrieren, um nach einer möglichen Beziehung zwischen IL-6 und Depression zu suchen. Es ist möglich, ein Kontrastmittel (namens BrDU) in den Hippocampus einzuführen, der nur die Zellen hervorhebt, die sich gerade teilen. Dieses Kontrastmittel wird nur von den sich teilenden Zellen aufgenommen. Wir führten mit Phosphat gepufferte Salzlösung in den Hippocampus von Ratten als Kontrolle ein; sie produzierten weiterhin neue Neurone. Als wir IL-6 in das Gehirn der Ratten einführten, fand praktisch keine Produktion von neuen Neuronen im Hippocampus mehr statt. Das IL-6 hatte die Produktion von neuen Neuronen praktisch vollständig unterbunden.

Die folgende Abbildung stellt unsere gegenwärtige Auffassung der Depression bei TM und MS dar. Es findet eine Immunaktivierung statt, durch die das eigene Gewebe als fremd erkannt wird: das ist das zentrale Problem jeder Autoimmunerkrankung. Dies führt zu einer Entzündung des zentralen Nervensystems und die aktivierten weißen Blutkörperchen setzen eine Menge Dinge frei, darunter auch das IL-6. IL-6 stimuliert Cortisol. Es ist signifikant, dass die Cortisolstimulation nicht einfach zufällig ist. Warum produziert IL-6 Cortisol? Warum verabreichen wir Patienten Steroide, wenn sie einen MS- oder TM-Anfall haben? Wir geben ihnen Steroide, weil der Körper zuerst daran gedacht hat; der Körper produziert auf natürliche Weise Cortisol, um das Immunsystem ruhig zu halten.



Legende:

- Immune Activation = Aktivierung des Immunsystems
- Recognition of Self... = Erkennen eigenen Gewebes als fremd / Überaktivierung
- Central Nervous... = Entzündung des zentralen Nervensystems
- Hippocampal Neuro... = Neurogenese im Hippocampus
- Decreased Division = Verminderte Zellteilung
- Growth of New Neurons = Wachstum von neuen Neuronen
- Antidepressant = Antidepressivum
- Hippocampal Shrinkage = Schrumpfen des Hippocampus
- Mood Regulation... = Steuerung der Stimmung; Lernen & Gedächtnis
- Depression... = Depression; kognitive Beeinträchtigung

Der Körper hat einen Grund, das zu tun. Das Problem liegt darin, dass ein nicht beteiligter Unschuldiger in Mitleidenschaft gezogen wird, wenn der Körper dies unter der Bedrohung einer starken oder vielleicht gar überwältigenden Entzündung tut. Dieser nicht beteiligte Unschuldige ist die Kombination aus IL-6, Cortisol und Stress, welche die Produktion von neuen Neuronen im Gehirn blockiert. Wir wissen aus anderen Untersuchungen, dass Cortisol die Produktion von neuen Neuronen auch

unabhängig von IL-6 blockieren kann. Zusätzlich erhöht Stress den IL-6- und den Cortisol-Spiegel. Darauf folgt die verminderte Produktion von neuen Neuronen im Hippocampus, die zur Schrumpfung des Hippocampus führt. Dieses Modell erklärt, was bei einer Depression mit Schrumpfung des Hippocampus vor sich geht, die zu Depression und kognitiven Beeinträchtigungen führt. Was passiert, wenn man ein Anti-depressivum verabreicht ist, dass es neue Wachstumsfaktoren, wie der aus dem Gehirn gewonnene neurotrophische Faktor (BDNF). Das Anti-depressivum führt zum Wachstum neuer Neuronen und es wird möglich, die Stimmung wieder zu steuern und, möglicherweise, einen Teil des Gedächtnisses und der Konzentrationsfähigkeit wieder zu gewinnen.

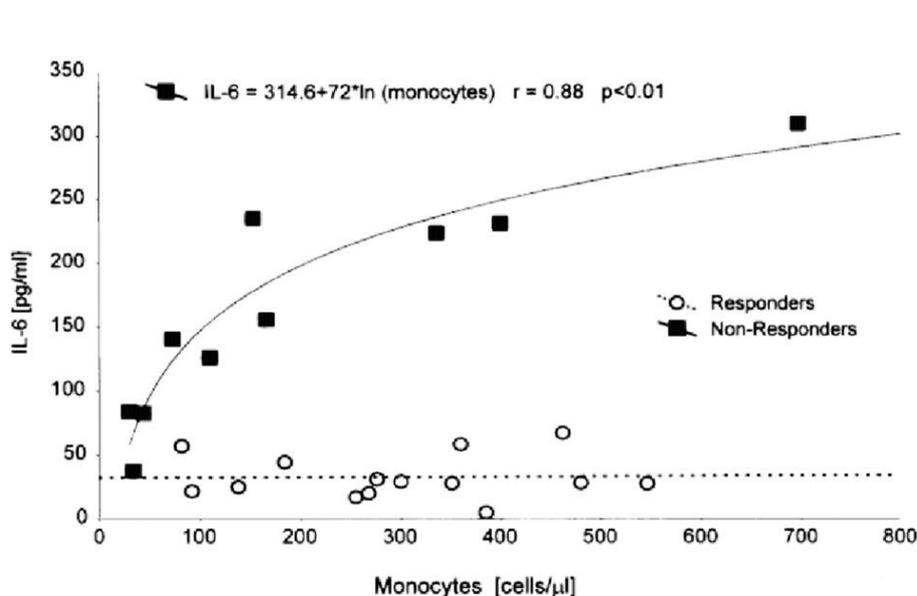


Abb.: Produktion von IL-6 bei Patienten mit MDD (Lanquillon et al. Neuropsychopharm, 2000). Konsekutive Zulassung von internen Patienten; Behandlung mit ATP (150-250 mg/Tag)

Legende:

- Monocytes = Monozyten
- Responders = Patienten, die auf Therapie ansprechen
- Non-Responders = Patienten, die auf Therapie nicht ansprechen

Was ich hier gerade beschrieben habe, ist eine der ersten prüfbareren Hypothesen für die biologische Grundlage einer Depression. Wir sind gerade dabei, dieses Modell zu testen. Sollte es möglich sein, dieses Modell nachzuweisen, so würde uns das eine ganze Reihe neuer Möglichkeiten eröffnen um diesen Prozess zu blockieren oder zu stoppen, vielleicht auch mit anderen Mitteln als den heute gängigen Anti-depressiva. Man könnte z.B. auch die Anwendung der Wachstumsfaktoren in Betracht ziehen.

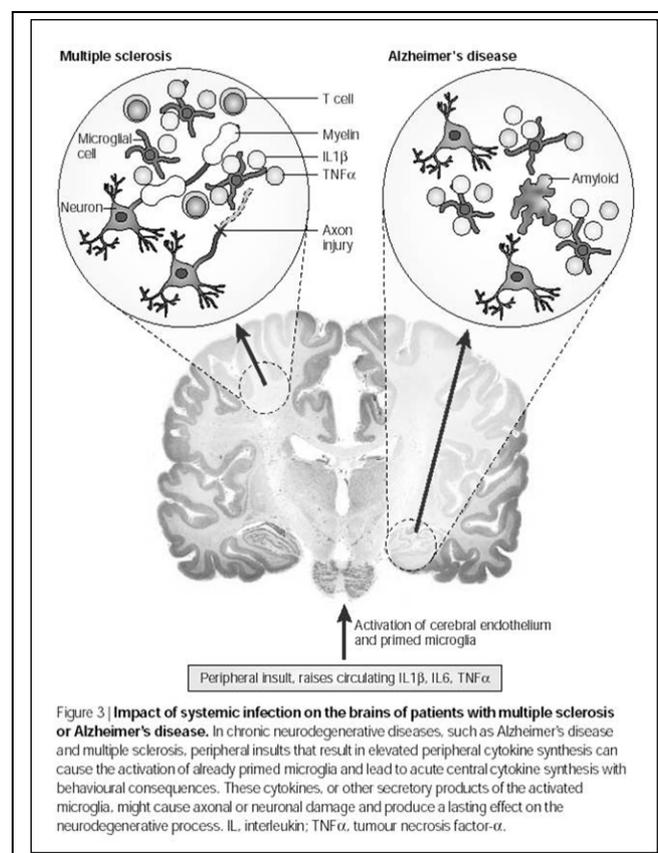


Abb.: Auswirkung der systemischen Entzündung des Gehirns bei Patienten mit MS oder Alzheimer

Legende:

Microglial cell = Mikrogliazelle, Neuron = Neuron (Nervenzelle), T cell = T-Zelle, Myelin = Myelin, Axon injury = Schädigung des Axons (Fortsatz der Nervenzelle), Amyloid = Amyloid

Activation... = Aktivierung des zerebralen Endotheliums und bereite Mikroglia
 Peripheral... = Periphere Schädigung, erhöht Zirkulation von IL-1-beta, IL-6, TNF-alpha

Englische Originalfassung

Kaplan, Adam.: *A Journey from the Mind to Brain to Mind. The Biological Basis for Depression*, TMA Newsletter Vol. 8 - Issue 1, Herbst 2007, S. 13 - 23

Diese Untersuchungen sind auch für Menschen wichtig, die keine transverse Myelitis oder Multiple Sklerose haben. Diese Abbildung stellt eine Untersuchung an Patienten dar, die mit Amitriptylin behandelt wurden, einem trizyklischen Antidepressivum, und die keine Autoimmunerkrankung hatten. Es ist bemerkenswert, dass sich der Zustand vieler Patienten, die mit diesem Medikament behandelt wurden, besserte, aber bei einigen nicht. Welchen Unterschied gab es zwischen den Patienten, bei denen eine Besserung eintrat, und denen, bei denen keine eintrat? Bei den Genesenen hörten die Immunzellen mit der Überproduktion von IL-6 auf, bei den anderen nicht. Der gleiche Vorgang mag auch bei TM und MS stattfinden, ebenso wie auch bei Depression im Allgemeinen.

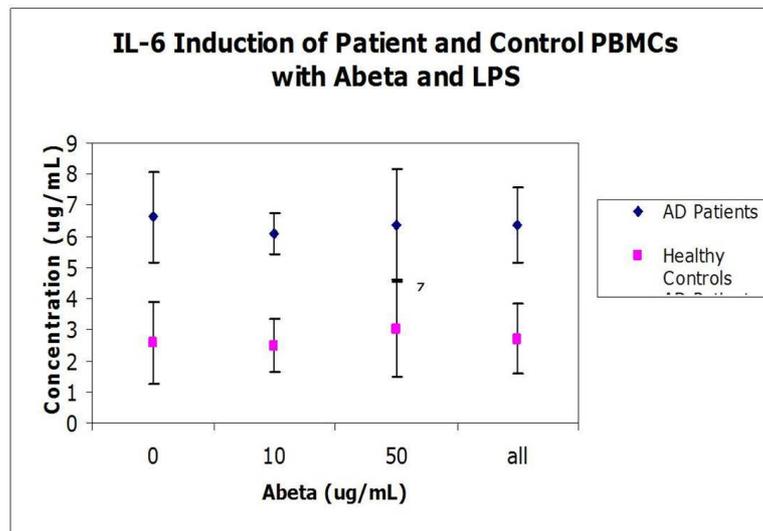


Abb.: Produktion von IL-6 bei Alzheimer-Patienten und Kontrollgruppe

Legende:

AD Patients = Alzheimer-Patienten
Healthy Controls = Gesunde Kontrollgruppe

Forscher in unserm Labor untersuchen gegenwärtig die Alzheimer-Krankheit. Bei Alzheimer bildet sich eine Plaque, die Amyloid genannt wird. Amyloid ist wie ein klebriger Gummi, der ins Gehirn gelangt. Die Abbildung zeigt auch Mikroglia. Mikroglia sind die Reinigungstrupps

des Gehirns. Wenn sie kommen um aufzuputzen, dann produzieren sie IL-1, TF- α und IL-6.

Wir untersuchen jetzt die Wirkung von IL-6 in diesem Zusammenhang. Die folgende Abbildung zeigt vorbereitende Arbeiten von Jennifer Cheng. Darin sieht man die Produktion von IL-6 durch Entnahme von weißen Blutkörperchen von gesunden Kontrollpersonen (helle Linien). Die dunklen Linien kennzeichnen die Produktion von IL-6 bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Die Abbildung zeigt eine vollständige Trennung. Bei den Patienten mit Alzheimer wird mehr als zweimal so viel IL-6 hergestellt. Das bedeutet, dass wir nun auch über einen potenziellen Marker für die Alzheimer-Krankheit verfügen.

Wir verfügen nun über eine nachprüfbare Hypothese über die Ursachen von Depression. Dieses neue Modell kann zu neuen und wirksameren diagnostischen und therapeutischen Methoden führen. Vergessen wir nicht, dass vor dem Aufkommen des EEG's, das seinerzeit eine neue diagnostische Möglichkeit für Anfälle darstellte, jedermann dachte, dass die Menschen, die unter Anfällen litten, vom Teufel heimgesucht seien. Anfällen haftete eine Menge Stigma an und ein hohes Maß an Diskriminierung. Noch in den 1960er Jahren gab es in den USA etliche Staaten, die gesetzlich eine Zwangssterilisierung von Epileptikern vorsahen. Mit dem Aufkommen des EEG's wurde dieses Stigma ausgemerzt. Man verstand und behandelte Anfälle nun als gehirnbasierte Krankheit.

Wir hoffen, neue Möglichkeiten entwickeln zu können um diesen Signalpfad zu testen und damit dazu beitragen zu können, die Stigmatisierung der Depression zu vermeiden und neue Behandlungsmöglichkeiten zu finden. TM steht für transverse Myelitis; jetzt steht es metaphorisch auch für Transformation der Medizin. Es ist die einzige Erkrankung des zentralen Nervensystems, in dem ein einziges Molekül eine entscheidende Rolle im Verlauf der Krankheit spielt.

Diese Arbeit hat unser Denken über Depression, Konzentrationsprobleme und kognitive Beeinträchtigung verändert. Die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden für die Aspekte der transversen Myelitis kann nicht nur dazu beitragen, das Leben der unter dieser Erkrankung leidenden Patienten zu verbessern, sondern auch zu einer Verbesserung der Behandlung einer ganzen Reihe anderer Krankheiten führen.