

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Jürgen Möller

Depressive Symptome, Störungen
der Befindlichkeit und
Beeinträchtigung des Alltagslebens
unter einer adjuvanten Therapie
maligner Melanome mit
Interferon- α

D i s s e r t a t i o n
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martin Horn

aus Lauingen an der Donau
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. M.J. Schwarz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Carola Berking

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter PD Dr. med. Martin Schäfer

Tag der Einreichung:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Interferon	3
1.2	Immunsystem und Depression	5
1.3	Untersuchte Immundefaktoren	5
1.4	Malignes Melanom	6
1.5	Fragestellung	8
2	Methoden und Material	9
2.1	Kollektiv	9
2.2	Gruppen	9
2.3	Studienablauf	9
2.4	Ausschlusskriterien	10
2.5	Kontrollgruppe	10
2.6	Psychiatrische Exploration	10
2.7	Fremdratingfragebögen	10
2.7.1	MADRS: Montgomery-Asperg-Depression-Scale	10
2.7.2	BPRS: Brief-Psychiatric-Rating-Scale	11
2.7.3	CGI: Clinical Global Impression	11
2.7.4	GAF: Global Assessment of Functioning	11
2.7.5	Becks Suizidalitätsskala	12
2.8	Selbstratingfragebögen	12
2.8.1	SDS: Self-Rating Depression Scale	12
2.8.2	Bf-S: Befindlichkeitsskala von Zerssen	12
2.8.3	Buss-Durkee-Subskala Reizbarkeit	13
2.8.4	BIS-5: Barrat Impulsivitätsskala	13
2.8.5	Alltagsleben: Alltagsleben nach Pollinger	13
2.9	Laboruntersuchungen	13
2.9.1	Neopterin im Serum	14
2.9.2	Löslicher Interleukin-4 Rezeptor (IL-4-R) im Serum	14
2.9.3	Löslicher Interleukin-6 Rezeptor (IL-6-R) im Serum	14
2.9.4	Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-I (TNF-R-1) im Serum	14
2.9.5	Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor Rezeptor-II (TNF-R-2) im Serum	14
2.9.6	Lösliches Intercelluläres Adhaesionsmolekül im Serum (sICAM-1)	14
2.9.7	Humanes lösliches sgp130 (sGP130) im Serum	14
2.10	Statistische Methoden	15

3	Ergebnisse	16
3.1	Psychopathologische Veränderungen während der Interferontherapie	16
3.1.1	Selbstratings	16
3.1.2	Fremdratings	20
3.2	Veränderungen der Immunparameter	21
3.2.1	Zytokine/ Zytokinrezeptoren und Zelladhäsionsmoleküle vor Therapie und nach 3 Monaten	21
3.2.2	Immunparameter und psychiatrische Anamnese	21
3.2.3	Immunparamter und Familienanamnese	23
3.2.4	Immunparamter und Primärcharakter	23
3.3	Unterteilung depressiv vs. nicht-depressiv	25
3.3.1	Häufigkeit interferoninduzierter Depressionen	25
3.3.2	Unterschiede vor und während der Therapie bezüglich psy- chopathologischer Parameter	25
3.3.3	Unterschiede bei den Immunparametern	30
3.3.4	Weitere Immunparameter	31
3.4	Geschlechtsunterschiede	33
3.5	Dosisunterschiede	36
4	Diskussion	38
4.1	Häufigkeit Interferon- induzierter Depressionen	38
4.2	Diagnostik unerwünschter Interferonwirkungen	39
4.3	Korrelation mit Serum- Immunparametern	41
4.4	Immusystem und Depressionen	42
4.5	Risikofaktoren	43
4.6	Schlussfolgerungen	44
4.7	Limitierungen der Arbeit	45
5	Zusammenfassung	47

1 Einleitung

Eine Immuntherapie mit Interferon-alpha ist eine wichtige Therapieoption beim malignen Melanom [43]. Bisher konnte allein Interferon-alpha gegenüber einer Vielzahl immuntherapeutischer und zytotoxischer Präparate wiederholbare Erfolge zeigen [39].

Während einer Interferontherapie treten häufig unerwünschte Wirkungen auf. Typischerweise beklagen die Patienten - vor allem in den ersten Wochen der Therapie - ein grippeähnliches Syndrom. Weiterhin finden sich hämatologische und hepatotoxische Effekte, sehr häufig treten aber neuropsychiatrische Symptome als schwerwiegende Nebenwirkung auf. Diese äussern sich vor allem als depressive Symptome und können je nach Ausprägung bis hin zum Therapieabbruch führen. Diesbezüglich finden sich Daten aus grösseren Patientenkollektiven vor allem aus der Behandlung der Hepatitis C mit Interferon-alpha. Für Patienten mit malignem Melanom ist die Datenlage noch unzureichend und die Kollektive relativ klein. In dieser Arbeit sollten mindestens 50 Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten auf das Vorliegen von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen untersucht werden. Dabei sollte eine mögliche Dosisabhängigkeit erkannt und allenfalls ein Zusammenhang mit Einfluss- und Störgrössen hergestellt werden. Es sollte ein möglicher Zusammenhang mit Serumspiegeln von Zytokinen (sICAM-1, TNF-R-1/2, IL-4-R, IL-6-R, Neopterin, sgp130 – siehe 1.2) gesucht werden, welche bei der Immunhypothese zur Entstehung der Depression eine Rolle spielen oder spielen könnten.

Risikofaktoren für das Auftreten unerwünschter Wirkungen des Interferons sind bisher nicht eindeutig identifiziert. Hauptsächlich werden vorbestehende Depressionen als Risikofaktor genannt [22],[15],[59]. Aktuelle und bekannte psychiatrische Erkrankungen gelten zumindest als relative Kontraindikation für eine Interferontherapie. Einige Faktoren (z.B. Zytokine, genetische Risikofaktoren) korrelieren mit erhöhter Tendenz zur Entwicklung interferoninduzierter Depressionen, kein Faktor hat aber eine grosse Aussagekraft. Ein weiteres Interesse dieser Arbeit lag in der Suche nach möglichen anamnestischen und/ oder immunologischen Prädiktoren oder Risikofaktoren während einer adjuvanten Chemotherapie mit Interferon-alpha.

1.1 Interferon

Interferone wurden erstmals im Jahre 1957 beschrieben [75]. Sie vermitteln eine virale Interferenz und wirken über Zytokin-Rezeptoren auf ihre Zielzellen. Sie induzieren oder inhibieren die Produktion verschiedener Zytokine, Chemokine und Zytokin-Rezeptoren [71]. Diese Effekte sind unter anderem für Nebenwirkungen wie Fieber, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und Müdigkeit verantwortlich, möglicherweise auch an der Genese unerwünschter neuropsychiatrischer Wirkungen ursächlich beteiligt und stehen mit dem therapeutischen Effekt in engem

Zusammenhang.

Die Nebenwirkungen des Interferons lassen sich grob in 4 Hauptgruppen eingliedern: allgemein-körperliche, neuropsychiatrische, hämatologische und hepatotoxische Effekte [35].

Zu Beginn einer Interferontherapie und vor allem in der Akutphase bis 6 Stunden nach Applikation, findet sich häufig, als Zeichen einer Aktivierung des Immunsystems, ein grippeähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Muskelschmerzen und Übelkeit. Diese Symptome sind meist im Verlauf der Behandlung spontan rückläufig und bedingen selten einen Therapie- Abbruch [35]. Bei den neuropsychiatrischen Nebenwirkungen reicht das Nebenwirkungsspektrum von leichten Störungen wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Leistungs- und Interessenverlust, kognitiver Beeinträchtigung [47],[41], Reizbarkeit und Stimmungsveränderung, Manie und Hypomanie [19], Beeinträchtigung des Alltagslebens bzw. der Lebensqualität [57],[20] bis hin zu schweren Depressionen [63]. In Einzelfällen wurde über Wesensänderungen mit sozialem Rückzug, Affektverflachung, Delir und teilweise raptusartigen Suizidversuchen berichtet [1],[34], [79];(siehe auch Tabelle 1).

Effekt	Häufigkeit
Müdigkeit/Schlafstörungen	70-100%
Angst/Panik	30-45%
Leistungsminderung	ca. 60%
Reizbarkeit	50-70%
Chron. Anhedonie	30-70%
Leichte depr. Symptome	30-60%
Major Depression	20-50%
Anorexie/Gewichtsabnahme	40-70%
Übelkeit/Schwindel	15%
Verwirrung	5%
Kognitive Beeinträchtigung/Delir	Einzelfälle
Suizidendenzen/-Versuch	Einzelfälle
Psychosen	selten

Tabelle 1: Neuropsychiatrische Nebenwirkungen von Interferon-alpha [10],[22],[19],[8]

1.2 Immunsystem und Depression

In den vergangenen 2 Jahrzehnten zeigte sich zunehmend, dass eine biologische bzw. immunologische Genese von psychischen Erkrankungen insbesondere Depressionen sehr wahrscheinlich erscheint. Die Immunnhypothese der Depression kann am besten durch das immunologische Modell der „sickness behaviour“ beschrieben werden: eine unspezifische Reaktion des Körpers auf Infektion und Entzündung, u.a. mit Schwäche, Unwohlsein, Lethargie, verändertem Schlafverhalten, geringerer Nahrungsaufnahme, sozialem Rückzug usw., in dessen Rahmen Zytokine/Zelladhäsionsmoleküle vom peripheren Immunsystem ins Gehirn gelangen, wo sie die genannten Symptome auslösen können, die auch im Rahmen einer Depression häufig beobachtet werden. Hier spielen proinflammatorische Zytokine (u.a. TNF-alpha, IL-1 und IL-6), das T-Helfer-1-System (schnelle Immunantwort des Körpers; u.a. IFN-Gamma, IL-2 und IL-12) und das T-Helfer-2-System (u.a. IL-4, IL-10 und IL-13, v.a. bei chronisch-entzündlichen Prozessen) eine entscheidende Rolle. Bei Depressionen zeigte sich eine Aktivierung des proinflammatorischen (Typ-1-) Immunsystems u.a. mit Ausschüttung von IL-1, IL-2, TNF-alpha und IL-6. Neopterin ist ebenfalls ein empfindlicher Marker für die Aktivierung der Immunzellen. In dieses Zytokinsystem greifen noch andere Moleküle wie z.B. Prostaglandin E2 ein (Stimulation proinflammatorischer Zytokine), wobei das ubiquitär vorkommende Enzym Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO) hier eine zentrale Rolle spielt (Regulation durch Zytokine, Verstoffwechslung von Tryptophan in Kynurenin und somit u.a. Wirkung auf den Serotonin-Stoffwechsel). Weitere Auslöser können eine Aktivierung der HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) mit Dysfunktion des CRH (Corticotropin-releasing-Hormon), sowie direkt im ZNS produzierte proinflammatorische Zytokine sein [52]. Das Phänomen „sickness behaviour“ kann im Übrigen bei allen Säugetieren und Vögeln gefunden werden. Dies spricht dafür, dass in der Evolution eine Kommunikation zwischen Immunsystem und Gehirn eine wichtige Rolle in der Adaptation an Krankheitsvorgänge spielte und spielt [21].

1.3 Untersuchte Immunfaktoren

Interleukin-6 (IL-6) wird vor allem von Monozyten/Makrophagen ausgeschüttet. Es stimuliert B-Lymphozyten zur Antikörpersekretion (Typ-2-Immunantwort) und hilft bei der T-Lymphozyten-Aktivierung. Hauptmediator der Akute-Phase-Reaktion des Immunsystems.

Tumornekrosefaktor-alpha (TNF) zeigt ein weites Spektrum an biologischen Wirkungen und wird ebenfalls von Monozyten/Makrophagen ausgeschüttet. Unter anderem moduliert TNF die Expression vieler anderer Proteine, z.B. der proinflammatorischen Zytokine IL-1 und IL-6, und aktiviert vor allem die schnelle Typ-1-Immunantwort. Es wurden bisher 2 TNF-Rezeptoren beschrieben, welche jeweils unterschiedliche Aktivitäten zeigen, bzw. die unterschiedliche Aktivität

von TNF auf verschiedenen Zelltypen erklären könnten.

Neopterin wird bei Aktivierung des Immunsystems von Monozyten/Makrophagen freigesetzt und ist somit ein Maß für den in-vivo- Aktivierungszustand des zellulären Immunsystems. Neopterin wurde als Monozyten/Makrophagen-Aktivierungsmarker bei Depression beobachtet [52].

Interleukin-4 (IL-4) agiert als sog. antiinflammatorisches Zytokin der Typ-2-Immunantwort, indem es überschüssige Entzündungsreaktionen verhindert. Es stimuliert die B-Zellaktivierung und die IgE-Produktion und wirkt so bei chronisch-entzündlichen Prozessen und auch bei allergischen Reaktionen.

sICAM-1 wird als Indikator für erhöhte ICAM-1-Expression auf aktivierten Immunzellen oder Endothelzellen angesehen. Erhöhte sICAM-Serumspiegel wurden bei entzündlichen, neurologischen Erkrankungen in Verbindung mit einer gestörten Blut-Hirn-Schranke gebracht.

growth protein (gp130) stellt eine Untereinheit mehrerer Zytokine dar, u.a. von IL-6. Monoklonale Antikörper gegen gp130 führen u.a. zu einer Hemmung Interleukin-6- vermittelter Funktionen. Im menschlichen Serum findet sich die lösliche Form (sgp130).

1.4 Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist eine bösartige Hautgeschwulst, die aus einer malignen Transformation der Melanozyten entsteht. Das maligne Melanom stellt ein weltweit wachsendes gesundheitliches Problem dar. Die Inzidenz in Europa liegt bei ca. 10-12/100000 Einwohner pro Jahr [78]. Die Stadieneinteilung erfolgt gemäss der UICC (Union International Contre le Cancer) nach der TNM- Klassifikation in vier Stadien (siehe Tab. 2).

Stadium I	pT1, pT2	N0	M0
Stadium II	pT3	N0	M0
Stadium III	pT4	N0	M0
	jedes pT	N1, N2	M0
Stadium IV	jedes pT	jedes N	M1

Tabelle 2: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (UICC 1992)

Von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wurde eine prognoseorientierte Stadieneinteilung empfohlen, die auch die Ausbreitung des Tumors eindeutig erkennen lässt (siehe Tab. 3). Die Prognose des Melanoms hängt stark vom Tumorstadium ab. Die 5- Jahres- Überlebensrate lag abhängig vom Stadium vor 50 Jahren noch bei 20%, heute beträgt sie im Stadium I ca. 80%, im Stadium IV (Fernmetastasen) geht sie gegen 0%.

Stadium	Tumordicke	Regionäre Lymphknoten	Fern- metastasen	10 Jahre Überlebensrate
Stadium IA	pT1 (≤ 0.75 mm)	N0	M0	97%
Stadium IB	pT2 (0.76 -1.5 mm)	N0	M0	90%
Stadium IIA	pT3 (1.51 -4.0 mm)	N0	M0	67%
Stadium IIB	pT4 (> 4.0 mm)	N0	M0	43%
Stadium IIIA	pTa, pTb	N0	M0	28%
Stadium IIIB	jedes pT	N1, N2	M0	19%
Stadium IV	jedes pT	jedes N	M1	3%

Tabelle 3: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (1994) - Die pT-Klassen werden nach der vertikalen Tumordicke nach Breslow festgelegt. Satelliten- Metastasen werden als pTa, In-transit-Metastasen als pTb bezeichnet

An erster und entscheidender Stelle der Therapie des malignen Melanoms steht die frühzeitige operative Entfernung des Tumors mit genügend grossem Sicherheitsabstand. Bei Fernmetastasierung stehen verschiedene Therapieschemata zur Verfügung, z.B. DTIC (Dacarbazin) als Monotherapie, oder Polychemotherapien z.B. nach dem BOLD-Schema (Bleomycin, Vincristin, CCNU, DTIC). Insgesamt sind in diesem Krankheitsstadium die Therapiemassnahmen in der Regel palliativ. Die adjuvante Chemotherapie mit Interferon- α findet zum Zeitpunkt klinischer Tumorfreiheit statt, mit dem Ziel, eine vollständige und bleibende Heilung zu erreichen. Die Überlegung in der adjuvanten Situation geht dahin, dass bei Patienten mit geringer und klinisch noch nicht nachweisbarer Tumormasse durch die medikamentöse Chemotherapie eine vollständige Elimination der Tumorzellen erreicht werden könnte. Interferon- α ist die erste Substanz, mit der in prospektiven randomisierten Studien signifikante Prognosevorteile gezeigt werden konnten [40]. In Deutschland ist die Behandlung des malignen Melanoms mit Interferon- α seit 1997 zur adjuvanen Therapie von Patienten, die nach chirurgischen Eingriffen tumorfrei wurden, jedoch ein hohes Risiko für ein Tumorrezidiv besitzen, zugelassen [76]. Die bisher durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien zeigten allerdings in nur einer Studie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens [43]. In der sogenannten ECOG-1684-Studie (Eastern Cooperative Oncology Group [40]) konnte erstmals klinisch ein Überlebensvorteil für Patienten mit malignem Melanom durch hochdosiertes Interferon- α im Tumorstadium IIIb (mit Lymphknotenmetastasen) erzielt werden (signifikant verbessertes rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 37% versus 26%, bzw. signifikant verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate von 46% versus 37%). Für Patienten mit anderem Risikoprofil (Stadium II, d.h. Tumordicke mehr als 1,5 mm ohne Lymphknotenmetastasen) konnten Studien mit niedrigdosiertem Interferon- α mit insgesamt signifikanter Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durchgeführt werden [27].

1.5 Fragestellung

Anhand der Daten von mindestens 50 Patienten sollte unter prospektiven, naturalistischen Bedingungen Auftreten, Häufigkeit und Schwere Interferon-alpha-assoziiierter Nebenwirkungen bei Patienten mit malignen Melanomen überprüft werden.

Es sollte sowohl gezeigt werden, ob die Genese Interferon-induzierter Depressionen mit vorbestehenden depressiven Symptomen in Zusammenhang stehen, als auch ob eine eventuelle Dosisabhängigkeit für das Auftreten solcher Symptome bestehen könnte.

Es sollte die Hypothese bekräftigt werden, nach der die Genese IFN-induzierter Depressionen direkt oder indirekt mit der Aktivierung oder Inhibierung wichtiger Immunparameter im Serum in Zusammenhang steht. Bei mindestens 50 Patienten, bei welchen vor und während Therapie mit Interferon-alpha Zytokine bzw. Zytokinrezeptoren und das Zelladhäsionsmolekül sICAM-1 im Serum laborchemisch bestimmt, sowie klinische Parameter durch Selbst- und Fremdratings dokumentiert wurden, sollte gezeigt werden, inwieweit eine Korrelation von Serum-Immunparametern mit Interferon-induzierten Depressionen bestehen könnte.

2 Methoden und Material

2.1 Kollektiv

Zwischen 1998 und 2000 wurden insgesamt 59 Patienten, die sich wegen eines malignen Melanoms Stadium IIa oder höher in Behandlung der Dermatologischen Klinik der LMU München befanden, in die Verlaufsbeobachtung eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 55,81 Jahren. 30 Männer (50,8%) und 29 Frauen (49,2%) wurden untersucht. Alle Patienten erhielten eine adjuvante Interferon- α -Therapie. 50 Patienten wurden prospektiv beobachtet, d.h. es fand eine psychiatrische Exploration vor Therapiebeginn statt, bei 9 Patienten fand die erstmalige psychiatrische Untersuchung **nach** Beginn der Therapie mit Interferon statt.

2.2 Gruppen

Es ergaben sich in Abhängigkeit der Interferondosis 2 Gruppen, eine Gruppe, die mit einer Dosis von 3x3 Mio IE IFN-alpha/m²KO/Woche s.c. behandelt, und als Niedrigdosisgruppe bezeichnet wurde. Eine zweite Gruppe erhielt eine Induktionstherapie mit 5x10 Mio IE IFN-alpha/m²KO/Woche s.c. für 4 Wochen, anschliessend wurde die Therapie mit Standarddosis 3x3 Mio IE pro Woche weitergeführt. Diese Gruppe wurde als Induktionsgruppe bezeichnet. Mittels einer Induktionstherapie wurden 18 Probanden (30,5 %) behandelt, 41 Probanden (69,5 %) erhielten die Standarddosis von 3x3 Mio IE/m²KO/Woche s.c. Von den 50 prospektiv beobachteten Patienten konnte bei 49 Patienten (83,1%) Blutproben vor Therapiebeginn gewonnen, und auf die von uns erwünschten Parameter untersucht werden. Eine zweite Blutprobe wurde 3 Monate nach Therapiebeginn gewonnen und untersucht. Darin eingeschlossen nun 9 zusätzliche Patienten, welche während der Interferonbehandlung symptomatisch geworden waren und erst später in die Studie eingeschlossen wurden (retrospektive Gruppe). Es wurden Daten vor Abschluss der Studie publiziert, für diese Veröffentlichungen war eine Fallzahl von mehr als 30 Patienten angestrebt worden. Trotz Erreichen dieser Fallzahl wurde im Rahmen der Dissertation noch weiter rekrutiert, so dass sich dadurch die Unterschiede in den Fallzahlen bei Publikationen und Dissertation erklären lassen.

2.3 Studienablauf

Alle Probanden erhielten unmittelbar vor Beginn der Studie eine Exzision eines nicht-metastasierten malignen Melanoms im Stadium II (siehe oben) in der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Indikation für die adjuvante Chemotherapie mit Interferon- α wurde vom Dermatologen gestellt, die Patienten wurden aufgeklärt und gaben entsprechend ihr Einverständnis. Im Anschluss an die dermatologische Voruntersuchung stellten sich

die Probanden in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vor, wo durch einen erfahrenen Psychiater ein psychiatrischer Status erhoben wurde und sich die Probanden anhand der unten aufgeführten Selbstrating-Fragebögen selbst beurteilten. Zusätzlich wurden jedem Probanden 10 ml venöses Vollblut entnommen, und bis zur weiteren Untersuchung eingefroren. Nach Abschluss der Untersuchungen sowohl aus dem dermatologischen als auch psychiatrischen Fachbereich wurde mit der Interferontherapie begonnen. Alle Patienten nahmen die subcutane Applikation des Medikaments selbst vor. Nach 1, 3 und 6 Monaten baten wir die Patienten, ein erneutes Selbstrating vorzunehmen, die entsprechenden Fragebögen wurden ihnen per Post zugesandt. Nach 3 Monaten erfolgte eine erneute dermatologische Untersuchung und Entnahme von 10ml Vollblut. Nach 6 Monaten erfolgte eine Fremdbeurteilung durch den Psychiater.

2.4 Ausschlusskriterien

Alle klinisch signifikanten, das Immunsystem beeinflussenden chronischen Erkrankungen neben der Melanomerkrankung wie z.B. neurologische Erkrankungen, entzündliche Erkrankungen, endokrine Störungen, Diabetes mellitus, Rheumatoide Arthritis, Fibromyalgie, Infektionen oder allergische Reaktionen bis 2 Wochen vor Behandlungsbeginn galten als Ausschlusskriterien für eine Interferontherapie.

2.5 Kontrollgruppe

Aus ethischen Gründen konnten keine Patienten von der Interferonbehandlung ausgeschlossen werden. Somit war es nicht möglich eine unbehandelte Kontrollgruppe aus Patienten im selben Stadium der Tumorerkrankung zu rekrutieren. Allerdings diente die Exploration vor Therapie als interindividuelle Kontrolle bzw. als Ausgangswert.

2.6 Psychiatrische Exploration

Die psychiatrische Voruntersuchung wurde durch einen erfahrenen Psychiater durchgeführt. Aktuell bestehende depressive bzw. psychische Symptome wurden vom Untersucher mittels gängiger psychiatrischer Fremdratingsskalen quantifiziert. In derselben Sitzung erfolgte die erste Selbstbeurteilung zur Einschätzung des aktuellen psychiatrischen Status anhand der unten aufgeführten Selbstratingfragebögen.

2.7 Fremdratingfragebögen

2.7.1 MADRS: Montgomery-Asperg-Depression-Scale

Es handelt sich um einen auf die psychischen Aspekte der Depression konzentrierten, häufig angewandten Fremdbeurteilungsbogen für Depressionen [51],[18]. Die

validierte MADRS ist für die Quantifizierung depressiver Störungen im Erwachsenenalter und die Beurteilung ihrer Veränderung im Längsschnitt geeignet. Sie enthält keine Items, die sich auf mögliche körperliche Aspekte der Depression beziehen. Jeder der 10 Items wird gemäss seinem Schweregrad auf einer 6-stufigen Kategorienskala eingeschätzt. Die Item-Scores werden zu einem Gesamt-Score aufaddiert. Er variiert zwischen 0 und 60 Punkten. Die Interrater-Reliabilität liegt im Bereich von $r=0,89$ bis $0,97$.

In einer Untersuchung von Neumann [54] wurde bei 272 Patienten mit depressiven Störungen unterschiedlicher Form ein MADRS-Mittelwert von 32,5 Punkten bei Aufnahme in die klinische Studie beobachtet.

2.7.2 BPRS: Brief-Psychiatric-Rating-Scale

Die validierte BPRS [55] stellt eine sehr häufig eingesetzte kurze Fremdbeurteilungsskala für psychotische Symptome und den Verlauf psychischer Erkrankungen dar. Die Skala eignet sich für Verlaufsbeschreibungen und ist sowohl für die Beurteilung stationärer, als auch ambulanter Patienten geeignet. Sie besteht aus 18 Items. Jeder Symptomenkomplex ist durch einen umfassenden Begriff charakterisiert und wird durch eine Reihe von Symptomen präzisiert. Jedem Symptomenkomplex ist eine 7-stufige Skala zugeordnet von 1= nicht vorhanden bis 7= extrem stark. Der Gesamt- Rohwert (Summation aller Punktwerte) kann als Ausmass der psychischen Gestörtheit interpretiert werden. In Stichprobenergebnissen variiert der BPRS- Gesamtscore zwischen 37,5 und 73,3 Punkten bei stationärer Aufnahme (überwiegend schizophrene Patienten)[18].

2.7.3 CGI: Clinical Global Impression

Die sehr einfache aber in der klinischen Routine ständig angewandte Skala [28] beurteilt in 8 Stufen den Krankheitsschweregrad bzw. den Verlauf (3= psychiatrischer Grenzfall, 4 = leicht krank, 5 = deutlich krank, u.s.w.). Die Skala eignet sich gut für Verlaufsbeschreibungen. Sie besteht aus 3 Items. Jeder Item wird getrennt ausgewertet. Die Berechnung eines Summenscores entfällt. Item 1 = Schweregrad; Item 2 = Zustandsänderung; Item 3 = therapeutische Wirksamkeit [18].

2.7.4 GAF: Global Assessment of Functioning

Erfassung und Beurteilung des allgemeinen Funktionsniveaus des Patienten auf einer Skala. Es werden nur die psychischen, sozialen oder beruflichen Funktionsbereiche beurteilt. Der GAF- Wert liegt zwischen 1 und 100. Die Skala GAF entspricht Achse V der multiaxialen Diagnostik nach DSM-IV [7].

2.7.5 Becks Suizidalitätsskala

Die Skala [6] versucht die Schwere suizidaler Syndrome mit entsprechenden Risikofaktoren für einen Suizidversuch zu erfassen. Sie eignet sich für die Beurteilung der Ernsthaftigkeit von Suizidabsichten durch quantifizierende Abstufungen präsuizidaler Symptome und Handlungen (z.B. Vorbereitungen eines Suizids).

2.8 Selbstratingfragebögen

2.8.1 SDS: Self-Rating Depression Scale

Die validierte eindimensionale Skala ist für die Beurteilung depressiver Zustände bei Erwachsenen gedacht [81]. Die Skala besteht aus 20 Feststellungen, für die der Patient angeben soll, wie häufig sie in der letzten Woche zugetroffen haben. Zehn der Aussagen sind krankheitsorientiert (symptomatisch positiv) und betreffen depressive Symptome, die anderen umfassen Erlebnis- und Verhaltensweisen, die bei Depressiven gestört sind (symptomatisch negativ). Es sind 20 Behauptungen formuliert, bei denen der Patient entscheiden muss, wie oft die angesprochenen Symptome, Erlebnisse und Beschwerden bei ihm vorkommen. Die Items 1,3,4,7,8,9,10,13,15,19 sind die krankheitsorientierten Items, die anderen Behauptungen sind die entsprechenden gesundheitsorientierten Fragen. Die Fragen werden vom Patienten nach ihrer Auftretenshäufigkeit in den letzten 7 Tagen auf einer 4-stufigen Skala quantifiziert. Der Gesamtwert wird als Index verwendet, der sich aus der Summe der 20 Itembeantwortungen (je 1 bis 4 Punkte) ergibt: SDS-Index = (Antwortsumme x 100/80) [Bereich von 25 bis 100]. Zusätzlich stehen Mittelwerte und Standardabweichungen einer Stichprobe depressiver Patienten zur Verfügung, in welche der erreichte Testwert eingeordnet wird. Ein SDS-Index unter oder gleich 50 spricht gegen das Vorliegen einer Depression. Werte von 51 bis 59 weisen auf eine leichte Depression hin. Eine mässige bis schwere Depression liegt bei Werten zwischen 60 und 69 vor. Eine eindeutig schwere Depression muss bei einem SDS-Index von 70 und mehr angenommen werden [33]. Die Reliabilität wird von Zung (1974) mit $r=0.74$ angegeben. Eine Korrelation mit der HAMD (Hamilton Depressions-Skala) ergab einen Wert von $r=0,7$ [18].

2.8.2 Bf-S: Befindlichkeitsskala von Zerssen

Die validierte Skala [80] spiegelt sehr gut das momentane subjektive Befinden wieder. Sie besteht aus 28 Gegensatzpaaren von Eigenschaftswörtern. Die Versuchsteilnehmer sollen für jedes Gegenstandspaar die Eigenschaft angeben, die ihrem augenblicklichen Zustand eher entspricht. Ist eine Entscheidung nicht möglich, soll die Rubrik „weder noch“ angekreuzt werden. Die Skala bietet sich für wiederholte Anwendungen an und ermöglicht eine Objektivierung von Befindlichkeitsveränderungen. Gegenüber der SDS ist sie eher unspezifisch und beschreibt ein allgemeines Unwohlsein, das nicht unbedingt einer depressiven Symptomatik

entsprechen muss. Die Bf-S ist speziell für Verlaufsbeschreibungen bei häufig zu wiederholenden Testungen konzipiert. Der Mittelwert der Bf-S-Skala (Rohwert) lag bei einer repräsentativen Eichstichprobe aus der Durchschnittsbevölkerung der BRD ($n=1761$) bei 12,46 (Median 9,5). Eine gemischte Vergleichsgruppe ergab einen Mittelwert von 31,77 (Median 32,50). Die Reliabilität liegt um $r=0,94$ für die einzelne Parallelform, die Validität zwischen $r=0,85$ und $r=0,90$ [18].

2.8.3 Buss-Durkee-Subskala Reizbarkeit

Die Reizbarkeit ist eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Therapie mit IFN- α . Zur Quantifizierung mit mehrfachen Wiederholungsmessungen liegt diese validierte Skala mit Übersetzung und Re- Übersetzung vor [12].

2.8.4 BIS-5: Barrat Impulsivitätsskala

Es handelt sich um eine Skala, die vor allem impulsives und unkontrolliertes Verhalten oder Verhaltensänderungen während einer Behandlung quantifizieren soll. Sie liegt in der deutschen Übersetzung und Re- Übersetzung vor [5].

2.8.5 Alltagsleben: Alltagsleben nach Pollinger

Der ebenfalls validierte Selbstbeurteilungsbogen zur Lebensqualität (FAL, Fragebogen Alltag) erfasst in 5 Abstufungen verschiedene einfache Dinge des Alltages (Beruf, Hobbies, Haushalt, Sexualität, u.s.w.). 42 Items werden erfasst: psychische Verfassung (9 Items), körperliches Wohlbefinden (9 Items), Sozialleben (9 Items), Funktionsfähigkeit im Alltag (9 Items), Lebensfreude (3 Items), medizinische Versorgung (3 Items). Im Verlauf der Behandlung sollen Veränderungen in den einzelnen Bereichen objektiviert werden. Die Beurteilung erfolgt auf einer Skala von 1 bis 5 (gar nicht, nur mit Mühe, halbwegs, ganz gut, problemlos). Der FAL ist ein Verfahren zur verhaltensnahen krankheitsspezifischen Erfassung der Lebensqualität. Für den FAL liegen zufriedenstellende bis gute Werte in Bezug auf Reliabilität, Validität, Sensitivität und Diskriminationsfähigkeit vor. Die interne Konsistenz (Cronbach's) der Subskalen liegt bei $r>0.80$. Bei einer gesunden Population ist die Sensitivität des FAL eher gering, bei erkrankten Populationen kann von einer guten Responsivität des Instrumentes ausgegangen werden [11].

2.9 Laboruntersuchungen

10 ml Vollblut wurden in einer Serummonovette abgenommen. Die Blutentnahme erfolgte in der Regel zwischen 9-11 Uhr morgens im Rahmen der Untersuchung in der dermato-onkologischen Ambulanz in der Universitäts-Hautklinik. Das Material wurde durch eine Medizinsch-Technische-Assistentin im neuroimmunologischen Labor der Psychiatrischen Klinik zentrifugiert und tiefgefroren. Nach Sammlung

einer ausreichenden Anzahl an Blutproben erfolgten die Labormessungen im Prüf-Kit. Diese Kits bestanden aus handelsüblichen Doppel-Sandwich-ELISA-Tests:

2.9.1 Neopterin im Serum

Neopterin-ELISA, IBL. Hamburg, Germany. Nachweisgrenze: 0,18 ng/ml. Intraassay variation coefficient < 7%. Interassay cv < 10%.

2.9.2 Löslicher Interleukin-4 Rezeptor (IL-4-R) im Serum

Quantikine human IL-4sR, R&D Systems, Minneapolis. Nachweisgrenze 5pg/ml. Intraassay und Interassay cv < 5%.

2.9.3 Löslicher Interleukin-6 Rezeptor (IL-6-R) im Serum

Quantikine human IL-6sR, R&D Systems, Minneapolis. Nachweisgrenze 3,5pg/ml. Intraassay cv > 9% und Interassay cv < 7%.

2.9.4 Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-I (TNF-R-1) im Serum

Quantikine human sTNF RI, R&D Systems, Minneapolis. Nachweisgrenze 1,5pg/ml. Intraassay cv > 7% und Interassay cv < 9%.

2.9.5 Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor Rezeptor-II (TNF-R-2) im Serum

Quantikine human sTNF RII, R&D Systems, Minneapolis. Nachweisgrenze 1,0pg/ml. Intraassay und Interassay cv < 4%.

2.9.6 Lösliches Intercelluläres Adhaesionsmolekül im Serum (sICAM-1)

Cellfree human sICAM-1, endogen, USA. Nachweisgrenze 0,3ng/ml. Intra- und interassay cv < 7,5%.

2.9.7 Humanes lösliches sgp130 (sGP130) im Serum

Quantikine human soluble gp130 Immunoassay. R&D Systems, Minneapolis. Nachweisgrenze 0,08ng/ml. Intraassay < 5,5%, Interassay cv < 5,2%.

2.10 Statistische Methoden

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 10.0 vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p=0,05$ festgelegt. Zur Anwendung kamen: Arithmetischer Mittelwert und Median. Kolmogorov-Smirnov-Test zur Überprüfung der Normalverteilung. T-Test für abhängige und für unabhängige Stichproben bei normalverteilten und nicht-normalverteilten Daten. Between-Group-Vergleiche: Frauen vs. Männer, Depressive vs. nicht-Depressive, Prospektive vs. Retrospektive, Dosisunterschiede, Zytokin-Unterschiede; nichtparametrische Tests bei nicht-normalverteilten Daten, z.B. Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test, Wilcoxon-Test (Fremdratings vor Therapie und nach 6 Monaten). Explorative Datenanalyse mittels ANOVA mit Messwiederholung (normalverteilte Selbst-rating- Fragebögen).

3 Ergebnisse

3.1 Psychopathologische Veränderungen während der Interferontherapie

3.1.1 Selbstratings

Die Selbstratings wurden durchgeführt, damit die Patienten Interferon-alpha- assoziierte Veränderungen von Befindlichkeit, Depressivität, Impulsivität und Reizbarkeit quantifizieren konnten.

Befindlichkeit (Bf-S- Fragebogen)

Die Befindlichkeit wurde vor Therapie und nach 1, 3 und 6 Monaten erfasst. Sie verschlechterte sich über den Messzeitraum (mit 4 Messzeitpunkten) hinweg signifikant ($F=3.25$, $df=3$, $p=0.027$).

Im Vergleich der Befindlichkeit zu den Messzeitpunkten zeigte sich eine schlechtere Befindlichkeit nach 1,3 und 6 Monaten, dieser Unterschied war statistisch signifikant (Tab. 4).

	Mittelwert	N	Standabw.	T	df	Sig(2-seitig) (alpha 0.008)
Bf-0	13.57	42	9.783			
Bf-1	22.12	42	13.811	4.824	41	<0.001
Bf-0	12.37	35	9.088			
Bf-3	17.69	35	11.990	2.695	34	.011
Bf-0	12.79	33	9.794			
Bf-6	17.06	33	11.843	2.227	32	.033
Bf-1	21.14	35	12.565	.156	34	.877
Bf-3	19.86	35	12.878			
Bf-1	20.38	34	13.412	1.286	33	.207
Bf-6	19.59	34	12.723			
Bf-3	20.24	33	13.179	1.206	32	.237
Bf-6	18.06	33	11,845			

Tabelle 4: Befindlichkeit im Verlauf: T-Test für abhängige Stichproben

Depressivität (SDS- Fragebogen)

Zur Beurteilung der Depressivität erfolgte eine Befragung mittels SDS-Fragebogen an 4 Messzeitpunkten (vor Therapie, 1, 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn). Anhand der SDS-Scores konnte gezeigt werden, dass die Patienten während der gesamten Beobachtungszeit unter Interferontherapie signifikant depressiver waren als vor Therapie, mit einem Maximum bei 1 Monat nach Therapiebeginn (Tab. 5).

	Mittelwert	N	Standabw.	T	df	Sig(2-seitig) (alpha 0.008)
SDS-0	30.73	41	7.510			
SDS-1	36.07	41	10.873	4.111	40	<0.001
SDS-0	29.68	34	7.168			
SDS-3	34.12	34	9.164	4.363	33	<0.001
SDS-0	29.42	33	7.211			
SDS-6	34.45	33	9.699	3.924	32	<0.001
SDS-1	34.85	34	9.526	.321	33	.750
SDS-3	34.47	34	9.029			
SDS-1	34.35	34	10.295	-.302	33	.764
SDS-6	34.85	34	9.872			
SDS-3	35.03	33	9.352	-.427	32	.672
SDS-6	35.58	33	9.073			

Tabelle 5: Depressivität im Verlauf: T-Test für abhängige Stichproben

Impulsivität (BIS- Barrat Impulsivitäts Skala)

Unter der Annahme, eine Interferontherapie könnte die Impulsivität der Patienten steigern, wurde anhand der Barret-Impulsivitätsskala als standardisiertes Messinstrument für Impulsivität der Parameter zu 3 Zeitpunkten während Interferontherapie geprüft. Es kam zu einem signifikanten Rückgang der Impulsivität nach 6 Monaten ($p=0.017$) gegenüber den Ausgangswerten. Im weiteren Vergleich zwischen den Messzeitpunkten ergaben sich keine signifikanten Änderungen mehr (Tab. 6).

	Mittelwert	N	Standabw.	T	df	Sig(2-seitig) (alpha 0.008)
BIS-0	11.56	41	2.712			
BIS-1	11.20	41	3.060	.896	40	.376
BIS-0	11.74	35	2.513			
BIS-3	11.34	35	3.351	.965	34	.341
BIS-0	11.88	33	2.522			
BIS-6	10.88	33	2.690	2.522	32	.017
BIS-1	11.21	34	3.217			
BIS-3	11.41	34	3.067	-.483	33	.632
BIS-1	11.21	34	3.160			
BIS-6	10.94	34	2.795	.636	33	.529
BIS-3	11.48	33	2.751			
BIS-6	11.06	33	2.839	1.314	32	.198

Tabelle 6: Impulsivität im Verlauf: T-Test für abhängige Stichproben

Reizbarkeit (Fragebogen Buss-Durkee-0/1/3/6)

Von Patienten bzw. deren Angehörigen wurde über eine subjektiv feststellbare erhöhte Reizbarkeit unter Interferontherapie berichtet. Dies legte die Vermutung nahe, dass Interferon die Reizbarkeit steigern könnte. Um dies zu überprüfen wurde der Grad der Reizbarkeit anhand des Fragebogens Buss-Durkee objektiviert. Während der Interferontherapie zeigten sich zwar Trends zu erhöhten Werten in der Reizbarkeits-Skala, die Zahlen erreichten aber keine statistische Signifikanz (Tab. 7).

	Mittelwert	N	Standabw.	T	df	Sig(2-seitig) (alpha 0.008)
Buss-0	3.24	41	2.289			
Buss-1	3.54	41	2.721	0.924	40	.361
Buss-0	3.26	35	2.214			
Buss-3	3.20	35	2.386	0.164	34	.870
Buss-0	3.36	33	2.421			
Buss-6	3.88	33	2.815	1.254	32	.219
Buss-1	3.59	34	2.819			
Buss-3	3.76	34	2.872	-.513	33	.612
Buss-1	3.53	34	2.537			
Buss-6	4.00	34	2.839	1.004	33	.323
Buss-3	4.48	33	3.063			
Buss-6	4.36	33	2.946	.249	32	.805

Tabelle 7: Reizbarkeit im Verlauf: T-Test für abhängige Stichproben

3.1.2 Fremdratings

Die Fremdratings wurden vor Therapie und nach 6 Monaten Therapie durchgeführt. Ziel der Ratings war es, die in den Selbstratings erhobenen Befunde zu objektivieren. In allen Ratings zeigten sich starke Tendenzen im Sinne eines nach 6 Monaten leicht reduzierten sozialen Funktionsniveaus. Signifikante Unterschiede gab es aber nur bei der Skala GAF, eine marginale Signifikanz bei der MADRS im Sinne leicht erhöhter Werte im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (Tab. 8). Der Grund hierfür lag wahrscheinlich in der fehlenden 3- Monatserhebung. Da Patienten aus ganz Bayern koordiniert über die dermatologische Ambulanz erst nach 6 Monaten wiedereinbestellt waren, war uns hier eine Erhebung nach 3 Monaten leider nicht möglich.

	Mittelwert	N	Standabw.	Z	Sig(2-seitig)
CGI-0	2.39	49	1.017		
CGI-6	2.34	32	.701	-1.342	.180
GAF-0	84.76	49	7.451		
GAF-6	80.56	32	8.285	-2.789	.005
bprs-0	19.65	49	3.192		
bprs-6	19.03	32	1.805	-0.359	.719
MADRS-0	2.49	49	5.025		
MADRS-6	4.47	32	5.645	-1.851	.064

Tabelle 8: Fremdratings im Verlauf: Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben

Lebensqualität

Aufgrund der Erfahrungen aus der klinischen Routine und der Literatur musste angenommen werden, dass eine Interferontherapie aufgrund der Nebenwirkungen zu einer merklichen Einschränkung der Lebensqualität führen könnte. Als standardisiertes Instrument hatten wir hier den Fragebogen Alltagsleben nach Pollinger zur Verfügung. Die Lebensqualität wurde anhand dieses Fragebogens zum Zeitpunkt vor und 6 Monate nach Therapiebeginn geprüft. Es zeigte sich ein messbarer, allerdings nicht signifikanter Rückgang des Mittelwertes als Hinweis für eine leicht reduzierte Lebensqualität (Tab. 9).

	Mittelwert	St.Abw.	n	T	df	Sig(2-seitig)
AL (vor Therapie)	174.1	22.89	30			
AL (n. 6Mon)	169.9	27.03	30	.862	29	.396

Tabelle 9: Änderung des Alltagslebens unter Interferontherapie

3.2 Veränderungen der Immunparameter

3.2.1 Zytokine/ Zytokinrezeptoren und Zelladhäsionsmoleküle vor Therapie und nach 3 Monaten

Um die Aktivierung des Immunsystems durch die Interferontherapie laborchemisch zu erfassen, und dadurch Kenntnisse über die Mechanismen Interferon-induzierter Wirkungen und Nebenwirkungen zu gewinnen, bestimmten wir die in Tab. 10 aufgeführten Immunparameter vor Therapie und nach 3 Monaten Interferonbehandlung. Alle Parameter zeigten eine signifikante Erhöhung (siehe Tab. 10). Es zeigte sich sowohl ein signifikanter Anstieg proinflammatorischer (IL-6-Rezeptor), als auch anti-inflammatorischer Zytokine (TNF-alpha-Rezeptor-1) und war somit unspezifisch, also nicht nur bei proinflammatorischen Parametern zu sehen.

	Vor Therapie (MW± SD)	Nach 3 Monaten (MW± SD)	T	Df	Signifikanz p
Neopterin (ng/ml)	6.5023±3.12	18.275±9.095	-10.220	47	< 0.001
IL-6-R (pg/ml)	33834.52±7622.74	35816.85±8112.87	-4.536	47	< 0.001
ICAM-1 (ng/ml)	293.134±86.75	330.304±101.35	-4.121	47	< 0.001
SGP130 (ng/ml)	285.173±50.02	296.027±52.86	-2.489	47	.016
IL-4-R (pg/ml)	25.825±6.07	33.4592±8.95	-7.513	47	< 0.001
TNF-R-2 (pg/ml)	2564.833±614.84	3632.688±715.74	-14.051	47	< 0.001
TNF-R-1 (pg/ml)	1324.729±360.15	1483.877±404.51	-4.493	47	< 0.001

Tabelle 10: Immunparameter vor Therapie und nach 3 Monaten Interferontherapie.

3.2.2 Immunparameter und psychiatrische Anamnese

Wir verglichen die Immunparameter für Patienten mit oder ohne psychiatrische Eigenanamnese, um sie als mögliche biologische Marker für eine bestehende psychische Störung zu identifizieren. Personen mit positiver psychiatrischer Eigenanamnese (n=7) hatten vor Therapie marginal signifikant höhere sICAM1-Spiegel als Personen mit unauffälliger Eigenanamnese (n=41). Nach 3 Monaten Therapie zeigten diese Personen signifikant höhere sICAM1-Spiegel (p=0.004). Personen mit positiver psychiatrischer Eigenanamnese hatten vor Therapie signifikant höhere sgp130-Serumspiegel als Patienten mit negativer psych. Eigenanamnese (p=0.016). Die anderen Werte unterschieden sich nicht (Tab. 11).

	Psy EA negativ (MW± SD)	Psy EA pos (MW± SD)	Signifikanz
sICAM1(vor Therapie)(ng/ml)	279.848±84.89	348.343±76.15	p=0.052
sICAM1(nach 3 Mon)(ng/ml)	322.327±85.39	422.589±125.06	p=0.004
SGP130(vor Therapie)(ng/ml)	279.522±42.18	327.957±72.44	p=0.016
SGP130(nach 3 Mon)(ng/ml)	298.856±56.64	337.233±70.97	p=0.079
neopterin(vor Therapie)(ng/ml)	6.44±3.22	6.94±2.49	p=0.695
neopterin(nach 3 Mon)(ng/ml)	18.176±9.82	22.63±8.29	p=0.208
IL-6-R(vor Therapie)(pg/ml)	34182±7917.34	33631±5022.61	p=0.860
IL-6-R(nach 3 Mon)(pg/ml)	37054±8587.30	36023±7143.74	p=0.737
IL-4-R(vor Therapie)(pg/ml)	25.41±6.19	26.67±5.00	p=0.617
IL-4-R(nach 3 Mon)(pg/ml)	36.19±20.50	37.20±16.36	p=0.890
TNF-R-2(vor Therapie)(pg/ml)	2578±624.60	2319±570.76	p=0.309
TNF-R-2(nach 3 Mon)(pg/ml)	3673±853.00	3561±829.70	p=0.717
TNF-R-1(vor Therapie)(pg/ml)	1337±360.33	1140 ±347.22	p=0.185
TNF-R-1(nach 3 Mon)(pg/ml)	1621±706.69	1490±476.50	p=0.598

Tabelle 11: Immunparameter und persönliche Anamnese

3.2.3 Immunparameter und Familienanamnese

Es interessierte auch die Frage, ob sich Immunparameter als stetiger biologischer Marker bei den Patienten langfristig verändert zeigte, die eine positive psychiatrische Familienanamnese hatten. Es konnten bei Patienten mit positiver Familienanamnese keine relevanten Unterschiede festgestellt werden (Tab. 12).

	FA negativ (MW± SD)	FA pos (MW± SD)	Signifikanz p
neopterin(vor Therapie)(ng/ml)	6.82±3.34	5.68±2.26	.268
neopterin(nach 3 Mon)(ng/ml)	19.96±9.79	15.67±8.79	.141
IL-6-R(vor Therapie)(pg/ml)	34733±7821	32404±6644	.346
IL-6-R(nach 3 Mon)(pg/ml)	37369±8883	35423±6375	.452
sICAM1(vor Therapie)(ng/ml)	293.157±82.35	280.896±99.62	.667
sICAM1(nach 3 Mon)(ng/ml)	349.942±99.82	301.964±88.24	.114
SGP130(vor Therapie)(ng/ml)	284.663±42.71	291.762±67.21	.666
SGP130(nach 3 Mon)(ng/ml)	302.665±57.02	311.829±70.63	.625
IL-4-R(vor Therapie)(pg/ml)	26.29±5.85	23.71±6.24	.189
IL-4-R(nach 3 Mon)(pg/ml)	39.23±21.67	27.51±7.46	.053
TNF-R-2(vor Therapie)(pg/ml)	2600±664.49	2381±456.29	.281
TNF-R-2(nach 3 Mon)(pg/ml)	3767±885.22	3315±603.71	.082
TNF-R-1(vor Therapie)(pg/ml)	1316±373.35	1289±342.04	.825
TNF-R-1(nach 3 Mon)(pg/ml)	1662±746.21	1409±322.58	.225

Tabelle 12: Immunparameter und Familien- Anamnese

3.2.4 Immunparameter und Primärcharakter

Auch der Primärcharakter (vom Patienten eingeschätzt) könnte einen Hinweis auf eine genetisch bedingte bestehende Neigung z.B. zu depressiver Verarbeitung oder Sichtweisen darstellen. Hier wurde nach Unterschieden bei Zytokinen und dem Zelladhäsionsmolekül sICAM-1 gesucht. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den sICAM-Spiegeln zwischen verschiedenen Typen von Primärcharakteren. Sich als normal oder pessimistisch einschätzende Personen hatten signifikant höhere sICAM-1- Spiegel sowohl vor- als auch nach 3 Monaten Interferontherapie gegenüber sich als optimistisch einschätzende Personen. Die Optimisten wiesen vor und während Therapie signifikant niedrigere sICAM-Spiegel auf (Tab. 13).

	normal	optimistisch	pessimistisch	Signifikanz
neopterin(vor Therapie)(ng/ml)	6.72±2.00	6.24±3.83	6.83±3.00	p=0.846
neopterin(nach 3 Mon)(ng/ml)	19.56±8.54	17.39±9.57	12.21±12.21	p=0.588
IL-6-R(vor Therapie)(pg/ml)	32154±8953	34847±7146	36101±4554	p=0.389
IL-6-R(nach 3 Mon)(pg/ml)	35424±9898	36846±7220	39922±6911	p=0.349
sICAM1(vor Therapie)(ng/ml)	326.00±86.06	246,27±73.96	338,24±62.77	p=0.002
sICAM1(nach 3 Mon)(ng/ml)	372.50±108.17	291.45±85.27	371.37±63.77	p=0.007
SGP130(vor Therapie)(ng/ml)	279.65±44.42	282.30±43.81	313.65±71.50	p=0.244
SGP130(nach 3 Mon)(ng/ml)	290.38±41.93	304.77±67.26	334.25±68.70	p=0.142
IL-4-R(vor Therapie)(pg/ml)	27.32±7.56	25.02±4.65	23.58±5.50	p=0.290
IL-4-R(nach 3 Mon)(pg/ml)	36.22±13.22	38.53±26.74	31.89±12.03	p=0.660
TNF-R-2(vor Therapie)(pg/ml)	2758±593	2446±455	2351±618	p=0.186
TNF-R-2(nach 3 Mon)(pg/ml)	3876±809	3484±885	3589±789	p=0.282
TNF-R-1(vor Therapie)(pg/ml)	1473±382	1228±341	1190±275	p=0.060
TNF-R-1(nach 3 Mon)(pg/ml)	1664±472	1605±918	1461±323	p=0.722

Tabelle 13: Immunparameter und Primärcharakter (Oneway ANOVA)

3.3 Unterteilung depressiv vs. nicht-depressiv

3.3.1 Häufigkeit interferoninduzierter Depressionen

Zur Feststellung der Häufigkeit interferoninduzierter Depressionen verglichen wir depressive und nicht-depressive Patienten, definiert anhand des SDS-Scores vor Therapie und nach 3 Monaten. Patienten mit einem Score ≤ 50 wurden als nicht-depressiv eingestuft, bei einem Score > 50 galten sie als depressiv. Bereits vor Therapie wurden so 12% der Patienten als depressiv eingestuft (Tabelle 14). Anhand der vorliegenden Daten konnte eine Häufigkeit von interferoninduzierten Depressionen von 36% innerhalb von 3 Monaten Interferontherapie bis 38% innerhalb von 6 Monaten Interferontherapie festgestellt werden (Tab. 14).

	Depressiv SDS>50	Nicht-depressiv SDS \leq 50	Gesamt
Vor Therapie	n=6 (12%)	n=41	n=47
Nach 1 Monat	n=17 (36%)	n=30	n=47
Nach 3 Monaten	n=15 (36%)	n=27	n=42
Nach 6 Monaten	n=15 (38%)	n=25	n=40

Tabelle 14: Häufigkeit depressiver Symptome unter Interferontherapie

3.3.2 Unterschiede vor und während der Therapie bezüglich psychopathologischer Parameter

Vor Therapie depressive Patienten

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei Patienten, welche vor Therapie depressiv waren (n=6) in Befindlichkeit, Impulsivität, Alltagsleben, BPRS vor Therapie, sowie in der Befindlichkeit nach 1 und 3 Monaten und im GAF- und MADRS-Score nach 6 Monaten (Tab. 15).

Nach 1 Monat depressive Patienten

Patienten, welche nach 1 Monat depressiv waren, sahen sich häufiger in ihrer Befindlichkeit und im Alltagsleben nach 6 Monaten gestört, waren nach 1 Monat Therapie signifikant reizbarer, nach 3 Monaten signifikant weniger impulsiv (Tab. 16 und 17).

	Vor Therapie	n	Mittelwert (\pm SD)	T	df	Sign.
bf-0	keine Depression	41	11.61 \pm 7.90	4.376	45	<.001
	Depression	6	26.67 \pm 7.67			
BIS-0	keine Depression	41	12.15 \pm 2.20	2.399	45	.021
	Depression	6	9.50 \pm 4.32			
Buss-0	keine Depression	41	3.34 \pm 2.46	-6.05	45	.548
	Depression	6	4.0 \pm 2.76			
AL-0	keine Depression	39	174.879 \pm 21.60	4.504	43	<0.001
	Depression	6	133.200 \pm 16.94			
CGI-0	keine Depression	40	2.40 \pm 1.08	-.216	44	.830
	Depression	6	2.50 \pm .837			
GAF-0	keine Depression	40	85.05 \pm 7.23	1.494	44	.142
	Depression	6	80.17 \pm 7.76			
BPRS-0	keine Depression	40	19.38 \pm 3.00	2.150	44	.037
	Depression	6	22.3 \pm 4.08			
MADRS-0	keine Depression	40	2.23 \pm 4.81	1.472	44	.148
	Depression	6	5.50 \pm 6.86			
BIS-0	keine Depression	41	12.15 \pm 2.59	2.399	45	.021
	Depression	6	9.50 \pm 3.78			

Tabelle 15: Rohmittelwerte Selbst- und Fremdratings vor Therapie; SDS <50 keine Depression; SDS>50 Depression

	Nach 1 Monat IFN	n	Mittelwert (\pm SD)	T	df	Sign.
bf-1	keine Depression	30	16.07 \pm 10.23	6.058	44	<0.001
	Depression	16	34.38 \pm 8.72			
BIS-1	keine Depression	30	11.67 \pm 2.94	1.619	44	.113
	Depression	16	10.19 \pm 2.97			
Buss-1	keine Depression	30	3.13 \pm 2.50	2.352	44	.023
	Depression	16	5.13 \pm 3.20			
bf-3	keine Depression	23	16.74 \pm 11.74	1.927	32	.063
	Depression	11	25.55 \pm 13.95			
BIS-3	keine Depression	23	12.13 \pm 2.70	2.065	32	.047
	Depression	11	9.91 \pm 3.39			
buss-3	keine Depression	23	3.52 \pm 2.92	-.708	32	.484
	Depression	11	4.27 \pm 2.83			
bf-6	keine Depression	23	13.52 \pm 12.07	3.005	32	.005
	Depression	11	26.09 \pm 9.81			
BIS-6	keine Depression	23	11.57 \pm 2.43	1.962	32	.059
	Depression	11	9.64 \pm 3.17			
buss-6	keine Depression	23	4.09 \pm 2.91	.255	32	.801
	Depression	11	3.82 \pm 2.82			
al-6	keine Depression	22	177.141 \pm 23.46	3.064	30	.005
	Depression	10	147.640 \pm 28.98			
CGI-6	keine Depression	19	2.37 \pm .831	.686	24	.499
	Depression	7	2.14 \pm .378			
GAF-6	keine Depression	19	81.37 \pm 9.28	.320	24	.752
	Depression	7	80.14 \pm 6.47			
BPRS-6	keine Depression	19	18.79 \pm 1.48	1.114	24	.627
	Depression	7	19.71 \pm 2.75			
MADRS-6	keine Depression	19	3.32 \pm 5.67	1.535	24	.138
	Depression	7	7.14 \pm 5.55			

Tabelle 16: Rohmittelwerte Selbst- und Fremdratings während Inteferon- Therapie, SDS <50 keine Depression; SDS>50 Depression

Nach 3 Monaten depressive Patienten

Patienten, die nach 3 Monaten depressiv waren, zeigten signifikant schlechtere Befindlichkeit bereits nach 1 Monat Therapie, waren nach 1 Monat signifikant weniger impulsiv. Sie hatten nach 3 und nach 6 Monaten eine signifikant schlechtere Befindlichkeit, und waren nach 6 Monaten Therapie signifikant im Alltagsleben eingeschränkt. Der MADRS-Score nach 6 Monaten war signifikant erhöht (18).

	SDS \leq 50 vor Therapie	SDS $>$ 50 vor Therapie	Signifikanz
Befindlichkeit(vor Therapie)	10.19 \pm 8.54	19.93 \pm 8.75	p=0.02
Alltagsleben(vor Therapie)	175.8 \pm 24.00	159.1 \pm 24.83	p= 0.046
Befindl.(n. 1Mon)	16.07 \pm 10.26	34.38 \pm 8.72	p< 0.001
Reizbark(n. 1 Mon)	3.13 \pm 2.46	5.13 \pm 3.20	p= 0.023
Impulsivität(n. 1Mon)	12.13 \pm 2.70	9.91 \pm 3.39	p= 0.047
Befindl. (n. 6Mon)	13.52 \pm 12.08	26.09 \pm 9.81	p= 0.005
Alltagsleben(n. 6 Mon)	177.1 \pm 23.46	147.6 \pm 28.98	p= 0.005
Neopterin (n. 3 Mon)(ng/ml)	16.204 \pm 8.22	23.281 \pm 10.88	p= 0.019

Tabelle 17: Signifikante Gruppenunterschiede depressiv vs. nicht-depressiv vor und nach 1 Monat Interferon- Therapie

	Depressivität vor Therapie	n	Mittelwert	T	df	Sign.
bf-1	keine Depression	24	14.79±10.97	4.762	33	<0.001
	Depression	11	31.82±6.45			
BIS-1	keine Depression	23	12.04±2.82	2.339	32	.026
	Depression	11	9.45±3.42			
Buss-1	keine Depression	23	3.48±2.95	-.324	32	.748
	Depression	11	3.82±2.64			
bf-3	keine Depression	27	13.63±10.62	5.871	40	<0.001
	Depression	15	32.07±7.88			
BIS-3	keine Depression	27	12.11±3.26	1.845	40	.072
	Depression	15	10.27±2.79			
buss-3	keine Depression	27	3.48±2.85	1.699	40	.097
	Depression	15	5.13±3.31			
bf-6	keine Depression	20	14.60±11.97	2.203	31	.035
	Depression	13	23.38±9.84			
BIS-6	keine Depression	20	11.25±2.34	.470	31	.642
	Depression	13	10.77±3.56			
buss-6	keine Depression	20	4.15±2.98	-.511	31	.613
	Depression	13	4.69±2.98			
al-6	keine Depression	20	176.6±23.23	2.712	28	.011
	Depression	10	153.2±19.96			
CGI-6	keine Depression	17	2.29±.772	-.560	26	.580
	Depression	11	2.45±.688			
GAF-6	keine Depression	17	82.65±8.31	1.606	26	.120
	Depression	11	77.55±8.04			
BPRS-6	keine Depression	17	18.53±1.18	1.854	26	.075
	Depression	11	19.82±2.48			
MADRS-6	keine Depression	17	2.41±3.57	2.563	26	.017
	Depression	11	7.55±7.02			

Tabelle 18: Vergleich der Selbst- und Fremdratings nach 3 Monaten Interferon-Therapie bei depressiven und nicht-depressiven Patienten; SDS <50: keine Depression, SDS>50: Depression

3.3.3 Unterschiede bei den Immunparametern

Beim Immunparameter sICAM1 zeigte sich ein Trend zu höheren Serumspiegeln bei Patienten mit depressiven Symptomen unter Interferontherapie ($p=0.091$). Ebenso zeigte sich ein Trend zu erhöhten Spiegeln des TNF-1-Rezeptors ($p=0.077$) (Tab. 19).

	SDS ≤ 50 nach 3 Monaten	SDS > 50 nach 3 Monaten	Signifikanz
sICAM-1(n. 3 Mon)(ng/ml)	307.915 \pm 95.98	365.693 \pm 116.09	$p=0.091$
TNF-R-1(n. 3 Mon)(pg/ml)	1464.533 \pm 412.28	1698.987 \pm 1698.99	$p=0.077$

Tabelle 19: Gruppenunterschiede vor Therapie/ nach 3 Monaten

In einer Zwischenanalyse ($n=48$) von Patienten mit vollständigen ICAM-1-Werten aus diesem Kollektiv [64] kam es unter Interferontherapie zu einem hochsignifikanten Anstieg des sICAM-1-Serumspiegels mit signifikanter Korrelation zwischen sICAM-1-Spiegeln vor- und nach 3 Monaten Interferontherapie (Tab. 20). Es gab keine Korrelation der sICAM-1-Werte vor Therapie mit den SDS-Werten ($r=.10$, $p=0.508$), jedoch signifikante positive Korrelation zwischen den beiden Parametern nach 3 Monaten Interferontherapie ($r=.367$, $p=.018$). Eine lineare Regressionsanalyse mit Kontrolle von Alter, Geschlecht und psychiatrischer Familienanamnese bestätigte den Effekt des sICAM-1 auf das Auftreten depressiver Symptome unter Interferon-alpha-Therapie ($\beta=.457$, $R^2=.209$, $p=0.009$). Eine weitere lineare Regression mit Kontrolle des Alters, Geschlechts, psychiatrischer Vorgeschichte und psychiatrischer Familienanamnese zeigte eine signifikante Assoziation zwischen Änderungen des sICAM-1-Serumspiegels vor und nach 3 Monaten Interferontherapie mit den SDS-Werten nach 3 Monaten Therapie ($\beta=0.344$, $R^2=0.119$, $p=0.05$). Der absolute sICAM-1-Serumspiegel nach 3 Monaten Interferonbehandlung konnte somit 21%, und eine sICAM-1-Änderung 12% der Varianz der Depression erklären (20).

	n	Vor Interferon (MW+-SD)	Nach 3 Mon. (MW+-SD)	T-Wert	df	p
SDS-Index	41	36.89+-9.02	42.8+-11.6	-4.695	40	.001
sICAM-1 (ng/ml)	48	293.13+-86.75	330.3+-101.35	-4.121	47	.001

Tabelle 20: SDS-Indizes und sICAM-1 Serumspiegel vor und nach 3 Monaten Interferontherapie

Weiterhin fanden wir einen signifikant niedrigeren sICAM-1- Serumspiegel bei nicht-depressiven Patienten vor Therapie. Nach 3 Monaten Interferontherapie war dieser Trend nur noch marginal signifikant ($p=0.051$), (21). Patienten mit erhöhter Depressivität nach 6 Monaten Therapie hatten signifikant höhere sICAM-Spiegel vor Therapie verglichen mit Patienten, die keine erhöhte Depressivität

(SDS >50) während der Behandlung entwickelten ($296.77+77$ vs. $239.3+56$, $t=-2.309$, $df=29$, $p=0.028$). Anhand einer ANOVA-Analyse (korrigiert nach Geschlecht, Alter, psychiatrischer und familienpsychiatrischer Anamnese) konnte ein signifikanter Anstieg von sICAM-1 bei Patienten mit vorbestehender Depression gegenüber nicht-depressiven Patienten festgestellt werden ($F=5.163$, $df=1$, $p=0.029$). Der Vergleich von sICAM-Änderungen innerhalb der ersten 3 Therapiemonate zwischen depressiven ($n=6$) und nicht-depressiven ($n=35$) Patienten zeigte einen deutlichen Unterschied, der aber aufgrund der hohen Varianz in der Gruppe der depressiven Patienten nicht signifikant wurde (94.18 ± 132.94 für depressive Patienten vs. $32.73+41.39$ für nicht-depressive Patienten; $t=1.184$, $df=5.15$, $p=0.311$) (Tab.21).

	sICAM-1 (ng/ml)		T	df	p
	SDS-Index ≤ 50	SDS-Index > 50			
Vor Th.	288.09+-89.51 (n=35)	303.55+-79.91(n=6)	-0.98	39	0.623
Nach 3 Mon.	300.52+-89.70 (n=26)	365.69+-116.09(n=15)	-2.010	39	0.051

Tabelle 21: sICAM-1 Serumspiegel bei depressiven (SDS-Index >50) und nicht-depressiven (SDS-Index <50) Patienten vor und nach 3 Monaten Interferontherapie

3.3.4 Weitere Immunparameter

Anhand unten aufgeführter Tabelle (Tab. 22) ist ersichtlich, dass alle Zytokine bei Personen mit depressiven Symptomen deutlich stärker anstiegen als bei Personen ohne depressive Symptome (mit Ausnahme des proinflammatorischen IL-6-Rezeptors).

Einen Trend erhielten wir für den Neopterinanstieg bei Personen mit depressiven Symptomen 1 Monat nach Interferontherapie. Patienten, welche nach 1 Monat Therapie depressive Symptome zeigten, hatten nach 3 Monaten signifikant höhere Neopterin Spiegel.

Interessanterweise war der Anstieg des IL-6-R im Serum bei depressiven Patienten deutlich geringer als bei nicht-depressiven Patienten (Anstieg: 1453.5 vs. 2258.41) (Tab. 22).

	nicht-depressiv	depressiv	Prüfgrösse	Signifikanz
Vor Therapie:				
ICAM-Anstieg (ng/ml)	32.73±41.39	94.18±132.94	F=5.502	p=.024
Neopterin-Anstieg (ng/ml)	11.78±8.55	14.47±3.89		nicht signifikant
Il-6-R-Anstieg (pg/ml)	2258.41±3166.5	1453.5±2147.1		nicht signifikant
SGP-Anstieg (ng/ml)	11.8±31.14	17.57±26.97		nicht signifikant
IL-4-R-Anstieg (pg/ml)	7.81±5.20	8.04±15.41		nicht signifikant
TNF-2-R-Anstieg (pg/ml)	1089.98±546.6	1116.5±411.5		nicht signifikant
TNF-1-R-Anstieg (pg/ml)	134.446±206.1	311.2±405.8		nicht signifikant
Nach 1 Monat:				
Neopterin-Anstieg	10.09±7.17	15.18±8.17	F=4.082	p=0.051

Tabelle 22: Anstieg von Zytokinen: abhängig von depressiver Symptomatik vor Therapie und Neopterinanstieg nach 1 Monat Therapie

3.4 Geschlechtsunterschiede

Frauen zeigten vor Therapiebeginn eine signifikant schlechtere Befindlichkeit als Männer. In der Befindlichkeitsskala Bf-S lag der Mittelwert bei Männern (n=22) mit 10.27 signifikant niedriger als bei Frauen (n=26) mit 15.85 (p=0.038; T=-2.135). Dies ist ein deutlicher Hinweis für weniger Befindlichkeitsstörungen bei Männern. Eine marginale Signifikanz ergab sich nach 3 Monaten für die Aggressivitätsskala, hier scheint es, dass Männer nach 3 Monaten Therapie etwas aggressiver gestimmt waren als Frauen (Buss-Skala: Männer 4.95; Frauen 3.10; p=0.051). Weiterhin ergab sich für CGI (Global Clinical Impression) eine Tendenz zu leicht erhöhten Werten für Männer nach 6 Monaten Therapie (2.53 vs. 2.08; p=0.061). Insgesamt sprechen die Daten nicht für eine erhöhte Empfindlichkeit von Frauen für interferon-induzierte Depressionen (Tabellen 23,26,24, 25).

	Unterschiede					
	vor Therapie	n	Mittelwert	T	df	Sign.
bf-0	männlich	22	10.27±9.18	2.135	46	.038
	weiblich	26	15.85±8.87			
SDS-0	männlich	21	29.57±6.61	-.860	45	.394
	weiblich	26	31.42±7.87			
bis-0	männlich	22	12.36±2.92	1.493	46	.142
	weiblich	26	11.23±2.34			
buss-0	männlich	22	3.77±2.67	.870	46	.389
	weiblich	26	3.15±2.26			
al-0	männlich	21	169.062±26.91	-.064	43	.949
	weiblich	24	169.550±24.41			
CGI-0	männlich	32	2.26±.541	-.819	47	.417
	weiblich	26	2.50±1.30			
GAF-0	männlich	23	85.30±7.15	.481	47	.632
	weiblich	26	84.27±7.81			
BPRS-0	männlich	23	19.48±3.07	-.357	47	.723
	weiblich	26	19.81±3.35			
MADRS-0	männlich	23	2.17±4.59	-.410	47	.683
	weiblich	26	2.77±5.46			

Tabelle 23: Geschlechtsunterschiede vor Therapie

	Unterschiede unter Therapie	n	Mittelwert	T	df	Sign.
bf-1	männlich	23	21.91±14.1	-.272	46	.787
	weiblich	25	23.00±13.56			
SDS-1	männlich	212	36.59±9.52	.153	45	.879
	weiblich	25	36.12±11.37			
bis-1	männlich	22	11.55±3.23	.709	45	.482
	weiblich	25	10.92±2.81			
buss-1	männlich	22	4.23±3.01	.688	45	.495
	weiblich	25	3.64±2.84			
bf-3	männlich	22	21.59±13.42	.708	40	.483
	weiblich	20	19.70±13.00			
sds-3	männlich	22	34.95±8.44	.089	40	.930
	weiblich	20	34.70±10.13			
bis-3	männlich	22	12.14±3.21	1.476	40	.148
	weiblich	20	10.70±3.08			
buss-3	männlich	22	4.95±3.39	2.016	40	.051
	weiblich	20	3.10±2.45			
bf-6	männlich	19	18.53±11.28	.154	38	.878
	weiblich	21	17.90±13.88			
sds-6	männlich	19	35.11±8.35	-.278	38	.782
	weiblich	21	35.95±10.63			
bis-6	männlich	19	11.47±2.59	.957	38	.344
	weiblich	21	10.67±2.72			
buss-6	männlich	19	4.68±3.09	.984	38	.331
	weiblich	21	23.81±2.52			
al-6	männlich	18	167.183±23.83	-.061	35	.952
	weiblich	19	167.737±30.85			

Tabelle 24: Geschlechtsunterschiede während Therapie, Selbstratings

	Unterschiede unter Therapie	n	Mittelwert	T	df	Sign.
CGI-6	männlich	19	2.53±.841	1.850	30	.074
	weiblich	13	2.08±.277			
GAF-6	männlich	19	78.79±9.60	1.492	30	.146
	weiblich	13	83.15±5.18			
BPRS-6	männlich	19	19.32±1.70	1.081	30	.288
	weiblich	13	18.62±1.94			
MADRS-6	männlich	19	5.16±5.85	.831	30	.413
	weiblich	13	33.46±5.40			

Tabelle 25: Geschlechtsunterschiede während Therapie, Fremdratings

	Unterschiede					
	unter Therapie	n	Mittelwert	T	df	Sign.
neopterin-3 (ng/ml)	männlich	30	18.664±9.54	-.094	56	.925
	weiblich	28	18.904±9.86			
IL-6-R-3 (pg/ml)	männlich	19	38654.7±7573.96	1.876	56	.066
	weiblich	13	34614.6±8814.90			
sICAM-3 (ng/ml)	männlich	30	343.293±88.56	.183	56	.855
	weiblich	28	338.436±112.54			
sgp130-3 (ng/ml)	männlich	30	317.870±67.08	1.824	56	.074
	weiblich	28	289.811±47.74			
IL-4-R-3 (pg/ml)	männlich	30	39.0697±25.43	1.101	56	.276
	weiblich	28	33.4125±9.96			
TNF-2-R-3 (pg/ml)	männlich	30	3648.877±894.53	-.028	56	.978
	weiblich	28	3655.054±785.43			
TNF-1-R-3 (pg/ml)	männlich	30	1684.293±806.02	1.048	56	.299
	weiblich	28	150.204±478.08			

Tabelle 26: Geschlechtsunterschiede während Therapie, Immunparameter

3.5 Dosisunterschiede

In der Befindlichkeitsskala (Bf-S) sowie Depressionsskala (SDS) gab es signifikante Unterschiede zwischen den Dosisgruppen. Probanden der Induktionsgruppe (4 Wochen Hochdosis, anschliessend Standarddosis) zeigten nach 1 Monat Therapie signifikant höhere Werte in der Bf-S und SDS gegenüber der Niedrigdosisgruppe (27). Die Zahlen weisen auf ein dosisabhängiges Auftreten von Depression und depressiven Symptomen unter Interferontherapie hin. Nach 3 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied mehr gefunden werden.

	Niedrigdosisgruppe	Induktionsgruppe	Signifikanz	df	T
Bf-S (n. 1 Mon)	19.06±12.15	28.17±14.47	.018	46	2.457
SDS (n. 1 Mon)	33.67±9.89	41.06±9.93	.018	45	2.459
Bf-S (n. 3 Mon)	20.33±12.02	20.00±15.41	.940		
SDS (n. 3 Mon)	33.93±8.23	36.7±10.74	.370		

Tabelle 27: Dosisunterschiede nach 1 Monat Interferontherapie

Es zeigte sich ein marginal signifikanter Unterschied bei der sICAM-1- Konzentration. Die Niedrigdosisgruppe wies nach 3 Monaten Interferontherapie geringere sICAM-Spiegel auf als die Induktionsgruppe. Die sICAM-1-Aktivierung war also möglicherweise auch abhängig von der initialen Interferondosis (Tab. 28, umseitig). Interessant war weiterhin ein regelmässig höherer Serumspiegel (ausser IL-6-Rez.) der Zytokine bzw. Zytokinrezeptoren bei Patienten der Niedrigdosisgruppe gegenüber der Induktionsgruppe. Der Gruppenunterschied war bereits vor Therapie nachweisbar, wobei ein Kausalzusammenhang nicht bestehen kann, da vor Therapie noch keine Interferondosis gewirkt haben kann.

Paramter	Niedrigdosisgruppe	Induktionsgruppe	Signifikanz (p)
BIS-1	11.40±2.98	10.88±3.10	.575
BIS-3	11.56±3.38	11.27±2.94	.783
BIS-6	11.12±2.83	10.93±2.40	.835
buss-1	3.97±3.06	3.82±2.70	.873
buss-3	4.33±3.43	3.60±2.38	.468
buss-6	4.38±2.93	3.93±2.65	.630
Bf-3	20.33±12.02	20.00±15.41	.938
Bf-6	18.54±12.73	18.57±12.67	.820
SDS-3	33.93±8.26	36.47±10.74	.396
SDS-6	36.04±9.56	34.64±9.68	.663
sgp130-3 (ng/ml)	309.941±65.94	290.776±39.59	.270
IL-4-R-3 (pg/ml)	38.6±22.55	30.9±7.22	.175
TNF2-R-3 (pg/ml)	3668.6±892.69	3611.3±704.75	.815
TNF1-R-3 (pg/ml)	1628.7±763.27	1515.1±357.40	.560
IL6-R-3 (pg/ml)	36176.6±9305.8	37976.9±5562.5	.461
Neopterin-3 (ng/ml)	19.146±9.24	17.897±70.71	.656
sICAM-1-3 (ng/ml)	357,002±105.34	302.229±74.95	.057

Tabelle 28: Dosisabhängige Unterschiede der Skalen und der Immunparameter nach 3 Monaten Interferontherapie

4 Diskussion

4.1 Häufigkeit Interferon- induzierter Depressionen

Anhand der hier vorliegenden Daten von 59 Patienten mit malignen Melanomen zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg der Depressivität unter Interferontherapie. Die Häufigkeit von depressiven Symptomen als Nebenwirkung von Interferon lag im Bereich von 36- 38%. In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit Interferon-induzierter Depressionen. Schaefer [66] fand bei Hepatitis-C-Patienten eine Häufigkeit für Depressionen zwischen 26% und maximal 60%. Dieperink et al. untersuchten 55 Hepatitis C- Patienten unter Interferontherapie und fanden bei 23% der Patienten depressive Episoden [22]. Constant et. al [19] fanden bei 93 Hepatitis- C- Patienten eine Rate von 32% an neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, davon 40% depressive Störungen. Die sonstige aktuelle Literatur gibt eine Häufigkeit für interferoninduzierte Depressionen zwischen 21 und 58% an [59]. Bonaccorso et al fanden bei 40 Hepatitis-C-Patienten eine Inzidenz von 40,7% [10]. Für ein Kollektiv von Patienten mit Nierenzellkarzinom oder Melanom, welche Interferon-alpha und/oder Interleukin-2 erhielten, fand Capuron [15] einen signifikanten Anstieg depressiver Symptome. In einer Studie mit 16 Patienten mit malignem Melanom fanden Trask et al [73] bis zu 6 Monate nach Therapiebeginn mit Interferon-alpha bei allen Patienten eine signifikant erhöhte Rate u.a. depressiver Symptome. Primärer Endpunkt der Studie war allerdings ein kombinierter Endpunkt aus Depression, Lebensqualität und Müdigkeit, was die Häufigkeit von 100% erklären könnte. Insgesamt scheint sich eine mittlere Häufigkeit von 20-30% für klinisch signifikante Interferon-induzierte Depressionen als realistisch zu erweisen, wobei sich die Häufigkeiten von Depressionen bei Melanomen von der von Patienten mit einer Hepatitis C unterscheiden können. So fanden Musselman et al bei 40 Melanomapatienten, die mit Paroxetin vorbehandelt waren, eine Inzidenz von bis zu 45% interferoninduzierter Depressionen ([53]) in der Placebogruppe (n=20 Patienten ohne Paroxetin). Die relativ hohe Varianz in den Angaben in der Literatur bezüglich neuropsychiatrischer Nebenwirkungen lässt sich möglicherweise auch durch das entsprechende Fachgebiet der Untersucher erklären. So fanden unlängst Hancock et al. bei 674 onkologischen Patienten unter low-dose-Interferon-Therapie nur in 4% Gemütsstörungen als Nebenwirkung [30]. Allerdings waren die Endpunkte der Studie definiert als Gesamtüberleben und rezidivfreies Intervall, spezifische psychiatrische Messinstrumente wurden nicht benutzt. Man muss allein wegen der Messinstrumente davon ausgehen, dass in einer primär psychiatrisch angelegten Studie sicher häufiger psychiatrische Nebenwirkungen gefunden werden als beispielsweise in einer onkologisch ausgerichteten Untersuchung.

Die Entwicklung von Depressionen unter Interferontherapie scheint dosisabhängig zu sein. So zeigten Patienten der Induktionsgruppe signifikant höhere Werte in der Depressionsskala SDS und Befindlichkeitsskala BfS nach 3 Monaten Interferonthe-

rapie als Zeichen einer Depression und Befindlichkeitsstörung (Tab. 27). Welchen endgültigen Stellenwert die Interferondosis als Risikofaktor für interferoninduzierte Depressionen einnimmt, kann daraus nicht abgeleitet werden. Insgesamt weisen unsere Daten darauf hin, dass in der Phase einer Hochdosis-Induktionstherapie auf psychiatrische Nebenwirkungen vermehrt geachtet werden muss.

Die klinischen Symptome waren insgesamt unspezifisch. Die häufigste Klage betraf die Befindlichkeit. Eine signifikant schlechtere Befindlichkeit konnte nach 1 Monat Interferontherapie nachgewiesen werden (Tab. 4). Auch bei der Depressivität trat die Symptomatik sehr rasch, d.h. nach ca. 4 Wochen ein. Diese Tatsache sollte die Aufmerksamkeit einer psychiatrischen Mit-Betreuung von Interferon-Patienten vor allem auf die ersten Wochen lenken. Die Depressivität änderte sich im Verlauf der Untersuchung bis zu 6 Monaten nicht mehr signifikant. Es scheint sich also nach gewisser Gewöhnung ein stabiler Status einzustellen, während dessen psychiatrische Kontrollen in grösseren Abständen erfolgen könnten. Es zeigte sich keine signifikant erhöhte Reizbarkeit, aber ein deutlicher Anstieg der Reizbarkeitsskala nach 1 und nach 6 Monaten, interessanterweise aber ein Rückgang nach 3 Monaten. Die Reizbarkeit schien also tendenziell zu steigen. Der Rückgang nach 3 Monaten könnte dadurch erklärt werden, dass gerade die gereizteren Patienten ihre Fragebögen nach 3 Monaten nicht zurückgegeben haben könnten, oder dass eine zunehmende Müdigkeit die Reizbarkeit reduzierte. Depressive Patienten (SDS-Index >50) waren nach 1 Monat Therapie signifikant reizbarer als nicht-depressive Patienten. Reizbarkeit wird in der Literatur häufig als Nebenwirkung angegeben, mit einer Häufigkeit von 60-85% [66].

Die Lebensqualität (Fragebogen AL, Tab. 9) war zwar deutlich reduziert, allerdings nicht statistisch signifikant. Dies mag unter anderem daran liegen, dass das Alltagsleben zu den Zeitpunkten vor und nach 6 Monaten Interferontherapie abgefragt wurde, nicht also während der ersten 3 Monate, die wie oben erwähnt offensichtlich die höchste Nebenwirkungshäufigkeit aufzuweisen scheinen. Eine ähnlich der hier vorliegenden Untersuchung konzipierte Studie von Trask et al. mit 16 Probanden ergab einen signifikanten Effekt einer Hochdosistherapie bei Melanompatienten im Sinne einer reduzierten Lebensqualität [73]. Paterson et al. untersuchten ebenfalls Einflüsse einer Interferontherapie auf die Lebensqualität [57], und fanden eine verschlechterte Lebensqualität nach 4 Monaten Interferontherapie einschliesslich einer Verschlechterung spezifischer psychiatrischer Probleme wie „Distress“, Depression und Müdigkeit.

4.2 Diagnostik unerwünschter Interferonwirkungen

Psychiatrische Veränderungen lassen sich bisher nur anamnestisch und durch Erhebung des psychopathologischen Befundes erfassen. Kamei et al [38] wiesen eine diffuse Verlangsamung der EEG-Wellen bei 56 Hepatitis-C-Patienten unter Interferon-alpha nach. Die EEG-Veränderungen waren nach Beendigung der Therapie reversibel. Bildgebende Verfahren wie zerebrale Computertomogra-

phie (CCT) oder Kernspintomographie (CNMR) sind sinnvoll zum Ausschluss zerebraler Metastasen oder anderer hirnologischer Veränderungen. Funktionelle bildgebende Verfahren wie fMRI (functional magnetic resonance imaging), PET (positron emission computed tomography) und SPECT (single positron emission tomography) können detaillierte Informationen über die corticale Gehirnfunktion liefern und Schlüsse zulassen, inwieweit eine Gefährdung für das Auftreten unerwünschter Wirkungen einer Interferontherapie besteht [48],[14]. So konnten z.B. Juengling et al einen Hypermetabolismus im prefrontalen Kortex bei 11 Hepatitis-C- Patienten unter Interferontherapie nachweisen. Diese gingen einher mit Änderungen in der Becks Depressions- Skala [36],[48]. In derselben Studie wurde eine Hyperaktivität des prefrontalen Kortex bei depressiven und nicht-depressiven Probanden vor Interferontherapie festgestellt, sodass hier ein Prädiktor vermutet werden könnte.

Psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte oder aktuell vor Therapiebeginn stellen eine relative Kontraindikation für eine Interferontherapie dar. Bisher konnten aber keine speziellen Risiken für das Auftreten von schweren psychiatrischen Nebenwirkungen zuverlässig nachgewiesen werden. Als potenziell mögliche Risikofaktoren gelten eine Depression in der Anamnese, weibliches Geschlecht, höhere Interferondosis und längere Therapiedauer [59]. Allerdings fanden Pariente et. al [56] **keinen** Zusammenhang zwischen psychopathologischen Symptomen vor Interferontherapie und eventuell erhöhten Depressivitäts- Rankings. Eine Studie von Schaefer et al. an 81 Hepatitis-C-Patienten zeigte ebenso **keinen** Zusammenhang zwischen erhöhter Häufigkeit von Depressionen unter Interferontherapie und vorbestehender psychiatrischer Erkrankung [65]. Der Problematik scheint zumindest eine multifaktorielle Genese zugrunde zu liegen, da andere Autoren doch deutliche Zusammenhänge publiziert haben: Dieperink et al fanden für Becks Depression Inventory eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 67% bezüglich der Vorhersage von Depression unter Interferontherapie und entlarvten Patienten mit einem Score von 10 oder mehr als Risikopatienten [22]. Schäfer et. al konnten dies wiederum nicht bestätigen [67]. McDonald weist auf eine erhöhte Anfälligkeit HIV-positiver Patienten und Patienten mit hirnologischer Vorerkrankung hin [49]. Bei Drogenabhängigen kann es aufgrund entzugsähnlicher Nebenwirkungen zu Rückfällen kommen [66]. Schaefer et al. zeigten aber einen fehlenden Zusammenhang bei der Entwicklung interferoninduzierter Depressionen mit vorbestehender Methadon- Substitution [65]. Capuron et al. fanden emotionale Symptome und Schlafstörungen vor Therapie mit Interferon oder Interleukin-2 als Prädiktor für depressive Symptome nach 1 Monat [15]. Van Gool et al. fanden erhöhte Neopterinpiegel bei Interferon-alpha- induzierter Angst und Depression [74].

4.3 Korrelation mit Serum- Immunparametern

Alle gemessenen Serumzytokine und sICAM1 zeigten nach 3 Monaten Interferontherapie einen signifikanten Anstieg gegenüber dem Ausgangswert vor Therapie. Zum einen zeigte sich darin die allgemeine Aktivierung des Immunsystems. Möglicherweise besteht aber auch ein Zusammenhang mit entwickelten Depressionen. Es wurde deshalb eine Einteilung in 2 Gruppen vorgenommen: Patienten, die vor Therapie und nach 3 Monaten anhand der SDS- Skalen depressiv waren vs. zu den gleichen Zeitpunkten nicht-depressive Patienten. Potenziell könnten all diese Zytokine und Adhäsionsmoleküle an der Genese von Depressionen beteiligt sein. Ausser Interleukin-6-Rezeptor (Il-6-R) stiegen alle Zytokine und sICAM1 bei Patienten mit depressiven Symptomen stärker an als bei Patienten ohne Depression (Tab. 22). Das war zwar nur statistisch signifikant bei sICAM-1. Auch Neopterin war bei Patienten, die vor der Therapie depressiv waren (SDS-Index>50) nach 3 Monaten signifikant höher als bei Patienten, die vor der Therapie keine depressiven Symptome zeigten (17).

Personen mit positiver psychiatrischer Eigenanamnese (n=7) hatten vor Therapie tendentiell höhere sICAM1-Spiegel als Personen mit unauffälliger Eigenanamnese. Nach 3 Monaten Therapie zeigten diese Personen signifikant höhere sICAM1-Spiegel. Personen mit positiver psychiatrischer Eigenanamnese hatten vor Therapie signifikant höhere sgp130-Serumspiegel als Patienten mit negativer psych. Eigenanamnese (Tab. 11). Nach 3 Monaten Interferontherapie hatten sie tendentiell höhere sgp130-Spiegel. sICAM-1 und sgp130-Spiegel könnten einen Biomarker für erhöhte Anfälligkeit für Interferon-induzierte Depressionen darstellen.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den sICAM-Spiegeln zwischen verschiedenen Typen von Primärcharakteren. Sich als normal oder pessimistisch einschätzende Personen hatten signifikant höhere sICAM-1- Spiegel sowohl vor als auch nach 3 Monaten Interferontherapie gegenüber sich als optimistisch einschätzende Personen. Die optimistischen Patienten wiesen vor und während Therapie signifikant niedrigere sICAM-Spiegel auf (Tab. 13). Es könnte also nicht nur eine Beeinflussung der zentralen Vorgänge im Gehirn durch periphere Zytokine und Adhäsionsmoleküle stattfinden, sondern umgekehrt auch durch zentral gesteuerte „Grundeinstellungen“ wie Optimismus und Pessimismus die Konzentration peripherer Botenstoffe beeinflusst werden. Durch eine positive Grundstimmung könnte die sICAM- Konzentration im Serum sinken und somit die Disposition für Depressionen im Falle einer inflammatorischen (z.B. -Interferon-) Situation vermindert werden. Anhand dieser Untersuchungen ist allerdings nicht zu entscheiden, ob eine Kausalität vorliegt. Zu ähnlichen Überlegungen gibt es aber bereits Hinweise in der Literatur, wie z.B. Untersuchungen an postmortem-Gehirngewebe, in deren Rahmen ICAM-1 bei depressiven Patienten im dorsolateralen prefrontalen cortex signifikant höher nachweisbar war [72].

Wir fanden bei einer Subgruppe aus den hier vorliegenden Daten (Vorabpublikation von Daten von 33 Patienten der Niedrigdosisgruppe mit 3x3 Mio IE

IFN-alpha) eine Korrelation von erhöhten TNF-R-1-Spiegeln sowie erniedrigten sIL-6R- Spiegeln mit erhöhter Anfälligkeit für die Entwicklung einer Depression unter Interferontherapie [25]. Der möglicherweise zugrundeliegende Pathomechanismus erklärt sich durch die Wirkungsweise des Interferons durch Induktion bzw. Inhibition anderer Zytokine und Proteine [71]. Dass Interferon über ähnliche Mechanismen neuropsychiatrische Wirkungen verursacht, wird angenommen [46].

4.4 Immunsystem und Depressionen

Insbesondere die Genese der Depression wird in der Literatur immer häufiger in Zusammenhang mit Zytokinen/ Zelladhäsionsmolekülen gebracht [58],[70],[68],[31],[50],[74]. Der Begriff „sickness behaviour“ umfasst am besten die Theorie, welche die Zusammenhänge zwischen Immunsystem und Gehirn in der Entstehung von Depressionen beschreibt. Der Begriff wurde erstmals 1995 von Aubert et al. erwähnt [2]. Er zeigte anhand von Versuchen mit Ratten, dass Verabreichung von Pyrogenen (z.B. Lipopolysaccharide oder Interleukin-1) kognitive Prozesse beeinflussen konnte. Daraus entwickelte sich innerhalb der letzten 20 Jahre zunehmend die Theorie einer biologischen/immunologischen/inflammatorischen Depressionsgenese: Infektion führt zu einer peripheren Freisetzung von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen ins Serum. Diese Stoffe gelangen über Transportmechanismen ins Gehirn, wo sie direkt oder durch Induktion anderer Botenstoffe zentralnervöse Reaktionen auslösen. In gewisser Masse kann diese Interaktion zwischen Immunsystem und Gehirn bei allen Säugetieren und Vögeln nachgewiesen werden. Ist aber diese Immunreaktion zu stark, verlängert oder inadäquat, so kann dies zu krankhaften Störungen, insbesondere der depressiven Störungen führen. Hierbei zeichnet sich ab, dass vor allem die proinflammatorischen Zytokine, akute Phase Proteine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle die entscheidende Rolle im Bereich der Genese von Depressionen haben könnten ([58]). Interferon-alpha führt zur Induktion pro-inflammatorischer Zytokine (z.B. Il-1, TNF-alpha, Il-6) und von Stresshormonen (CRH) mit Beeinflussung der HPA-Achse und des sympathischen Nervensystems [46],[9],[17],[13],[70],[24],[68],[26],[69],[37],[44],[50],[23],[58],[23]. Es werden vermutlich verschiedene pathophysiologische Wege angesprochen, u.a. Neurotransmitterstoffwechsel, neuroendokrine Funktionen, synaptische Aktivität, Stress mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Die Patienten, welche in unserer Subgruppen- Analyse ([64]) eine Depression entwickelten, hatten signifikant höhere sICAM-1-Spiegel gegenüber nicht-depressiven Patienten. Diese Korrelation wird bestätigt durch ähnliche Befunde von Lesperance et al. bei 812 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und nachfolgender Depression [45]. Patienten, welche vor Therapie depressiv waren, hatten einen signifikant höheren Anstieg des sICAM-1 als Patienten, die vor Therapie nicht depressiv waren. Letztlich könnte ein interferoninduzierter sICAM-1-Anstieg mit den biologischen Veränderungen bei akuter und chronischer Stressexposition verglichen werden. Die bei diesem Kollektiv vorliegende maligne Erkrankung kann vermut-

lich ebenfalls als Stressfaktor mit entsprechenden biologischen Veränderungen betrachtet werden. Eine entscheidende Rolle scheinen somit wie oben erwähnt neuroendokrine Faktoren wie z.B. eine Beeinflussung der HPA- Achse (Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse) zu spielen, welche bei Stress mit Aktiviert wird [9],[13],[24],[68],[37],[69],[26],[23],[31]. Akuter wie chronischer Stress allein kann ebenso diverse Zytokine induzieren, und stressbedingte Symptome wie Schlafstörungen, Angst und Depression verursachen [32]. Interessanterweise wurden erhöhte sICAM-1-Werte auch bei Patienten mit malignen Erkrankungen nachgewiesen [29]. Ein Zusammenhang von Interferon-alpha-Behandlung, Expression von ICAM-1 und Depression bei Patienten mit malignem Melanom erscheint also möglich.

Durch die Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 wird die Penetration mononukleärer Zellen und Lymphozyten durch die Blut-Hirn-Schranke ermöglicht und die Infiltration entzündlicher Zellen in das Gehirngewebe erleichtert. So könnte eine erhöhte sICAM-1- Konzentration als Indikator für eine defekte Blut-Hirn-Schranke (BBB=Blood Brain Barrier) gesehen werden [4],[61],[62]. Durch eine erhöhte Permeabilität der BBB können pro-inflammatorische Zytokine ins Gehirn gelangen, wo sie möglicherweise für depressive Symptome verantwortlich sind. Zu beachten ist allerdings, dass für IL-1 α , IL-1 β , IL-6 und TNF- α ein sättigbarer Transportmechanismus über die Blut-Hirn-Schranke besteht [3],[77], somit also nicht jedes Zytokin im Gehirn als pathologisch betrachtet werden muss. Der Pathomechanismus, warum der Anstieg des IL-6-R im Serum bei depressiven Patienten deutlich geringer als bei nicht-depressiven Patienten (IL-6-R-Anstieg bei Depressiven: $1453.5pg/ml \pm 2147.1 ng/ml$ vs. IL-6-R-Anstieg bei nicht-Depressiven $2258.41ng/ml \pm 3166.5 ng/ml$, s.Tab. 22) lag, wurde ähnlich im 2007 veröffentlichten Artikel aus diesen Daten von Friebe et al diskutiert [25]. Dort konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit niedrigen IL-6-R-Spiegeln vor Interferontherapie innerhalb der ersten 3 Monate signifikant höhere SDS-Werte als Zeichen einer Depression aufwiesen. Ein niedriger IL-6-R-Spiegel vor Therapie kann als Marker für einen anti-inflammatorischen Zustand vor Therapie gesehen werden. Diese Situation, z.B. durch die notwendig gewordene chirurgische Intervention kurz vor Interferontherapie, könnte den Körper zur kompensatorischen Gegenregulation im Sinne einer proinflammatorischen Reaktion mit Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine anregen, welche letztlich wieder über die Blut-Hirn-Schranke entsprechende Symptome auslösen könnten.

4.5 Risikofaktoren

Die SDS-Mittelwerte als Korrelat für Depression waren höher bei Patienten mit positiver psych. Eigenanamnese gegenüber Patienten ohne positive Eigenanamnese vor und während der ersten 3 Monate Interferontherapie. Die numerischen Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (Tab. 11). Aus diesen Daten lässt sich somit nicht bestätigen, dass Patienten mit vorbestehenden Depressionen im

Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende Depressionen ein höheres Risiko für Interferon-induzierte Depressionen aufweisen. Schaefer et al. [67] fanden ebenso bei einer systematischen Untersuchung von Hepatitis-C-Patienten kein erhöhtes Risiko für Patienten mit vorbestehender psychischer Erkrankung. Auch Dieperink et al. zeigten, dass hohe Depressionswerte zu Beginn einer Interferonbehandlung nicht zwangsläufig das Auftreten von Depressionen bedeutet [22]. Pariente et al. untersuchten diesbezüglich 60 Patienten mit chronischer Hepatitis B und C. Hier hatten Patienten mit einer vorbestehenden psychiatrischen Diagnose höhere Basiswerte vor Therapiebeginn gegenüber unauffälliger psychiatrischer Vorgeschichte. Während der Therapie zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen [56]. Auch Capuron fand 2004 eine Korrelation zwischen Depressionswerten vor Therapiebeginn und unter Interferontherapie [15]. Weiterhin konnten anhand der Daten von 45 Patienten Schaefer et al. 2004 zeigen, dass Patienten mit höheren Depressions-Scores vor Interferontherapie **nicht** generell ein höheres Risiko für das Auftreten einer interferoninduzierten Depression haben [67]. Erhöhte Risiken für psychiatrische Nebenwirkungen unter Interferontherapie wurden auch beschrieben für Patienten mit zerebraler Vorschädigung, Patienten mit Leberzirrhose sowie bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch [60]. Ausserdem scheint es Hinweise für eine besondere Gefährdung für HIV-positive Patienten zu geben [49]. Laguno et al. fanden bei 113 Patienten mit HCV/HIV-Coinfektion bei 60% der Patienten depressive Symptome innerhalb der ersten 3 Monate Interferontherapie, was einer deutlich höheren Rate als bei HCV- Mono-Infektion oder beim malignen Melanom entspricht [42].

4.6 Schlussfolgerungen

Anhand der hier vorliegenden Daten von 59 Patienten mit malignen Melanomen zeigte sich eine Häufigkeit von depressiven Symptomen als Nebenwirkung von Interferon im Bereich von 36- 38%. Das Auftreten depressiver Symptome scheint dosisabhängig zu sein und mit höherer Dosis zuzunehmen. Schlussfolgernd sollte aufgrund der Erkenntnisse über die Häufigkeit dieser Nebenwirkung als Konsequenz daraus bei Patienten, die mit Interferon behandelt werden sollen, eine psychiatrische Evaluation vor Therapie sowie ein psychiatrisches Monitoring während Therapie grundsätzlich in Betracht gezogen werden.

Neben der Depression bzw. als Symptom eines depressiven Syndroms klagten die Patienten oftmals über eine schwer eingeschränkte Lebensqualität und Befindlichkeit sowie geringere Impulsivität. Diese Symptome sind ernst zu nehmen. Es ist wichtig, bereits vor Interferontherapie mit Patienten und Angehörigen das mögliche Auftreten solcher Symptome zu besprechen. So kann bei auftretender Symptomatik ein Zusammenhang mit der Interferontherapie gesehen und entsprechend reagiert werden.

Eine höhere Interferondosis begünstigt das Auftreten von interferoninduzierten Depressionen. Die individuell günstigste Interferon- Dosis wäre bestenfalls vor

Therapiebeginn im interdisziplinären Setting von Dermatologen und Psychiatern festzulegen. Positive psychiatrische Eigenanamnese oder Familienanamnese scheinen dabei keinen sicheren Einfluss als Risikofaktor auf die Entwicklung Interferon-induzierter Depressionen zu haben. Patienten mit positiver Eigenanamnese zeigen signifikant höhere sICAM-Spiegel nach 3 Monaten Interferontherapie, es kann aber kein signifikanter Anstieg der Depressivität zum Messzeitpunkt nachgewiesen werden.

In Anbetracht der zunehmenden Bedeutung der Lebensqualität für onkologische Patienten unter Chemotherapie wäre die Durchführung weiterer Studien mit höherer Patientenzahl und strafferem Monitoring erstrebenswert.

Letztlich kann anhand der vorliegenden Studie folgendes gezeigt werden:

- Die Häufigkeit von Depressionen als Nebenwirkung einer Interferontherapie liegt bei ca. 36-38%. Diese häufige und somit klinisch äusserst relevante Nebenwirkung sollte Ärzten, die Patienten mit Interferon behandeln, bekannt sein. Allenfalls muss ein Psychiater mit in die Behandlung eingeschlossen werden.
- Ein Zusammenhang pro-inflammatorischer Zytokine und des Zelladhäsionsmoleküls sICAM-1 mit der Entwicklung depressiver Symptome durch Interferon kann als wahrscheinlich angenommen werden. Verschiedene Denkmodelle bestätigen diese Annahme. sICAM-1 könnte hier eine entscheidende Rolle spielen.
- Risikofaktoren für Interferon-induzierte Depressionen sind noch nicht sicher festzustellen. Aufgrund der bekannten Zahlen dieser Studie und aus der Literatur sollte aber eine psychiatrische Vorgeschichte nicht zwangsläufig zum Ausschluss eines Patienten von einer Interferontherapie führen. Vielmehr wäre es sinnvoll, unter Einbeziehung des Psychiaters die Interferontherapie zu starten und gut zu überwachen.

4.7 Limitierungen der Arbeit

Ein limitierender Faktor dieser Arbeit war vor allem das Fehlen einer Vergleichsgruppe mit malignem Melanom ohne Interferontherapie zum Zeitpunkt der Studie. Ein Ausschluss von Patienten mit vergleichbaren Melanomstadien von der Interferontherapie zum alleinigen Zweck der Rekrutierung einer Kontrollgruppe wäre aus ethischen Gründe nicht vertretbar gewesen. Allerdings bestand eine gewisse Kontrolle im individuellen Vergleich vor Therapiebeginn. Eine Kontrollgruppe, die nur aus Patienten bestanden hätte, die wegen schwerer somatischer Kontraindikationen nicht behandelt wurden, oder aus Angst vor der Therapie diese ablehnten, wäre von einem erheblichen BIAS betroffen gewesen, da primär bereits viele andere Probleme im Vordergrund standen. Eine weitere Begründung für die fehlende Kontrollgruppe liegt darin, dass die Patienten aus ganz Bayern

in die dermatologische Abteilung zur Behandlung kamen und praktisch alle Patienten mit Interferon behandelt wurden, da es kaum Patienten gab, welche die Therapie ablehnten. Die wenigen Patienten hätten zur Bildung einer statistisch relevanten Gruppe kaum ausgereicht und wären mutmasslich nur wenig compliant bezüglich einer psychiatrischen Studie gewesen. Dieses methodische Problem führt dazu, dass es bis heute weder beim malignen Melanom noch bei der Hepatitis C kontrollierte Studien zu dieser Thematik gibt.

Bei Fremdratings fehlte die 3- Monatserhebung der Daten. Der Grund hierfür liegt darin, dass die Patienten erst nach 6 Monaten aus ganz Bayern zur Kontrolle in der Dermatologie einbestellt gewesen waren. Aufgrund der Schwere ihrer Krebserkrankung verzichteten wir auf eine alleinige Einbestellung zur psychiatrischen Untersuchung nach 3 Monaten.

Obwohl hier mit 59 Patienten die bei Melanompatienten bisher grösste Studie bezüglich Interferon Nebenwirkungen vorliegt, schränkt die aus mathematischer Sicht trotzdem relativ geringe Fallzahl die Aussagekraft der statistischen Berechnungen ein. Dies stellt allerdings ein häufiges allgemeines Problem psychiatrischer Publikationen dar. Trotz validierter Messinstrumente fehlt in der psychiatrischen Forschung oft der „harte“ Messwert. Der Einfluss von Störfaktoren bei der Datenerhebung darf nicht unterschätzt werden. So sind bei niedrigen Fallzahlen und hoher Anfälligkeit für Störfaktoren wissenschaftliche Studien insgesamt schwierig. Trotzdem arbeiten andere Studien mit einem ähnlichen Studiendesign mit deutlich geringeren Fallzahlen, z.B. Capuron mit 10 Patienten [16], oder Trask et. al mit 16 Patienten [73]. Grössere Fallzahlen gibt es für Patienten mit Hepatitis B und C, z.B. Schaefer mit 81 Hepatitis-C-Patienten [66].

Es besteht also auch in Zukunft noch grosser Forschungsbedarf. Weitere Studien müssen folgen mit höherer Fallzahl und strengeren Studienprotokollen. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Psychiatern sollte im Sinne der von Interferon-Nebenwirkungen betroffenen Patienten noch stärker vorangetrieben werden.

5 Zusammenfassung

Eine adjuvante Immuntherapie mit Interferon-alpha ist eine wichtige Therapieoption beim malignen Melanom. Bisher konnte allein Interferon-alpha gegenüber einer Vielzahl immunotherapeutischer und zytotoxischer Präparate wiederholbare Erfolge zeigen und als erstes Medikament die Überlebensrate bei der Melanomerkkrankung signifikant steigern.

Neben anderen Nebenwirkungen treten im Rahmen einer solchen Immuntherapie häufig neuropsychiatrische Nebenwirkungen auf, insbesondere sind hier depressive Symptome bis hin zur manifesten Depression hervorzuheben. Verschiedene Studien, v.a. mit Hepatitis C-Patienten, zeigten den Zusammenhang einer Interferontherapie mit dem Auftreten von Depressionen. Daten für Patienten mit malignem Melanom sind bisher aber eher rar, Studien hierzu sind nur mit kleiner Fallzahl zu finden. Im Rahmen dieser Studie sollten mindestens 50 Patienten mit malignem Melanom vor und während einer adjuvanten Chemotherapie mit Interferon-alpha psychiatrisch evaluiert und anhand validierter psychiatrischer Skalen bezüglich neuropsychiarischer Nebenwirkungen, insbesondere Befindlichkeitsstörungen und Depressionen beurteilt werden. Es konnten Daten von 59 Patienten erhoben werden.

Zur Datenerhebung wurden die Patienten im Anschluss an ihre dermatologischen Untersuchungen psychiatrisch evaluiert und zusätzlich anhand von Selbstratingfragebögen bezüglich depressiver Symptome, Primärpersönlichkeit, Befindlichkeit, Aggressivität u.a. eingestuft. Es wurden Blutproben zur Bestimmung von Immunparametern vor Beginn der Interferontherapie sowie im weiteren Verlauf nach 3 Monaten Therapie entnommen. Es erfolgte die Messung von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen bzw. deren lösliche Rezeptoren im Serum: sICAM1, Neopterin, sIL-4-R, sIL-6-R, s-TNF-R-1/2, sgp130. Die psychiatrische Evaluation wurde nach 6 Monaten Therapie, die Selbstrating-Einschätzung nach 1,3 und 6 Monaten Therapie wiederholt. Es konnten 2 Dosisgruppen gebildet werden, eine Gruppe, die mit einer Dosis von 3x3 Mio IE IFN-alpha/m²KO/Woche s.c. behandelt, und als Niedrigdosisgruppe bezeichnet wurde, sowie eine Induktionsgruppe, die eine Induktionstherapie mit 5x10 Mio IE IFN-alpha/m²KO/Woche s.c. für 4 Wochen erhielt, anschliessend wurde die Therapie mit Standarddosis 3x3 Mio IE pro Woche weitergeführt. Aus ethischen Gründen konnte keine Kontrollgruppe gebildet werden, da allen Patienten im entsprechenden Tumorstadium die adjuvante Interferonbehandlung angeboten wurde. Kein Patient lehnte diese Therapie ab, um gleichzeitig einer reinen psychiatrischen Exploration zuzustimmen. Die Werte vor Therapie stellen jedoch aus unserer Sicht eine ausreichende intraindividuelle Kontrolle dar.

Die sogenannten Fremdratings, also die psychiatrische Exploration, wurde anhand validierter psychiatrischer Skalen dokumentiert: MADRS, BPRS, CGI, GAF, Becks Suizidalitätsskala, ebenso die Selbstratings anhand SDS, BfS, Buss Durkee Subskala Reizbarkeit, Barrett Impulsivitätsskala, Alltagsleben nach Pollin-

ger. Die Labormessungen wurden von einer MTA im neurochemischen Labor der Psychiatrischen Klinik der Universität München anhand handelsüblicher Doppel-Sandwich-ELISA-Tests durchgeführt.

Es zeigten sich psychopathologische Veränderungen wie signifikant schlechtere Befindlichkeit (Fragebogen BfS), Anstieg der Depressivität (Fragebogen SDS), signifikant geringere Impulsivität (Barrat Impulsivitätsskala) und erhöhte Reizbarkeit (statistisch nicht signifikant). Die Lebensqualität (Alltagsleben nach Pollinger) war messbar niedriger, allerdings ebenfalls nicht statistisch signifikant. Die erst nach 6 Monaten durchgeführten Fremdratings ergaben lediglich eine signifikant höhere GAF-Skala (Global Assessment of Functioning), allerdings liegt hier der Bias in der fehlenden 3-Monats-Erhebung, was sich aus Terminierungen von dermatologischer Seite leider nicht vermeiden lässt. Alle Immunparameter (Neopterin, IL-6-R, sICAM1, SGP130, IL-4-R, TNF-R-2/1) zeigten nach 3 Monaten Interferontherapie einen signifikanten Anstieg gegenüber dem Ausgangswert vor Therapie. 7 Patienten hatten eine positive psychiatrische Eigenanamnese und gleichzeitig einen Trend zu erhöhten Serumspiegeln für sICAM1, sowie signifikant erhöhte sgp130-Spiegel vor Therapie. Nach 3 Monaten Therapie wiesen diese Patienten signifikant höhere sICAM1-Spiegel auf. Bei Patienten mit positiver Familienanamnese konnten solche Zusammenhänge nicht gefunden werden. Allerdings scheint es wiederum einen Zusammenhang mit dem Primärcharakter zu geben: Patienten, die sich vor Therapie als „normal“ oder „pessimistisch“ einschätzten, hatten signifikant höhere sICAM1-Spiegel sowohl vor als auch während Interferontherapie gegenüber sich als „optimistisch“ einschätzenden Patienten.

Anhand des SDS-Scores wurden die Patienten in depressive und nicht-depressive Gruppen eingeteilt (SDS ≤ 50 vs. > 50). Vor Therapiebeginn waren 12% der Patienten depressiv. Nach 3 Monaten waren dies 36%, nach 6 Monaten 38% der Patienten. Depressive Patienten hatten nach 3 Monaten höhere Serumspiegel von sICAM1 ($p=0.091$) und erhöhte Spiegel von TNF-R-1 ($p=0.077$). In einer Subgruppenanalyse (Veröffentlichung im Anhang) konnte ein hochsignifikanter Anstieg von sICAM1 mit positiver Korrelation mit den SDS-Werten nach 3 Monaten Interferontherapie nachgewiesen werden. Nicht-depressive Patienten hatten vor Therapie einen signifikant niedrigeren sICAM1-Spiegel, mit einer Tendenz nach 3 Monaten ($p=0.051$). Patienten mit Depression nach 6 Monaten Therapie hatten signifikant höhere sICAM1-Spiegel vor Therapie. Die weiteren gemessenen Zytokine stiegen bei depressiven Patienten stärker an als bei nicht-depressiven. Ein statistischer Trend fand sich hierbei für Neopterin. Der Anstieg des IL-6-R war bei depressiven Patienten tendenziell stärker, bei den nicht-depressiven Patienten war der Anstieg nicht signifikant. Als Geschlechtsunterschiede zeigten sich eine geringer ausgeprägte Befindlichkeitsstörung bei Männern, eine tendenziell höhere Aggressivität bei Männern nach 3 Monaten Therapie, sowie höhere Einstufung im CGI nach 6 Monaten (nicht-signif.). Bei der Suche nach Dosisunterschieden zeigten sich signifikante Unterschiede in der Befindlichkeitsskala (BfS) und der Depressionsskala (SDS): nach 4 Wochen Interferontherapie hat-

ten die Patienten der Induktionsgruppe (4 Wochen höhere Dosis, anschliessend normale Dosis) signifikant höhere Werte in den Skalen BfS und SDS. Ausserdem wies die Normaldosis- Gruppe nach 3 Monaten tendentiell geringere sICAM1-Spiegel auf als die Induktionsgruppe. Patienten der Normaldosisgruppe hatten gegenüber der Induktionsgruppe regelmässig erhöhte Serumspiegel der Zytokine/-Rezeptoren (ausgenommen IL-6-R).

Neben dem Nachweis eines Zusammenhangs einer Interferontherapie mit dem Auftreten von Depressionen und Befindlichkeitsstörungen geben die Daten Hinweise für die Unterstützung der Theorie einer biologischen/immunologischen/inflammatorischen Genese von Depressionen. Die Zusammenhänge können gut im Modell des „sickness behaviour“ integriert werden, wonach peripher freigesetzte Zytokine/ Zelladhäsionsmoleküle (z.B. durch Infektion) über Transportmechanismen ins Gehirn gelangen, wo sie direkt oder durch Induktion anderer Botenstoffe zentralnervöse Reaktionen auslösen können. Bei zu starker, verlängerter oder inadäquater Immunreaktion kann dies zu krankhaften Störungen, insbesondere Depressionen führen. Durch Störungen der Blut-Hirn-Schranke (z.B. bei verstärkter Expression von sICAM1) können aktivierte Immunzellen und Zytokine vermehrt ins Gehirn gelangen, und entsprechende Mechanismen auslösen. Interferon- α kann solche Zellen zudem direkt induzieren. Weiterhin können Veränderungen an der HPA-Achse und am Kortisolspiegel im Sinne einer Stressreaktion, sowie Veränderungen der Neurotransmission zu den beschriebenen Wirkungen beitragen. Weitere Studien mit grösseren Fallzahlen müssen folgen, um diese Mechanismen nach und nach aufzudecken und zu entschlüsseln.

Literatur

- [1] ADEMMEER, K, M BEUTEL, R BRETZEL, J CLEMENS und C REIMER: *Suicidal Ideation With IFN-alpha and Ribavirin in a Patient With Hepatitis C*. Psychosomatics, 42, 2001.
- [2] AUBERT A, VEGA C, DANTZER R GOODALL G: *Pyrogens specifically disrupt the acquisition of a task involving cognitive processing in the rat*. Brain Behav Immun, 9(2):129–48, 1995.
- [3] BANKS, WA, AJ KASTIN und RD BROADWELL: *Passage of cytokines across the blood-brain-barrier*. Neuroimmunomodulation, 4:241–248, 1995.
- [4] BARACZKA K, NEKAM K, POZSONYI T JAKAB L SONGOTH M SEZTAK M: *Concentration of soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sICAM-1 and sL-selectin) in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus with central nervous involvement*. Neuroimmunomodulation, 9(1):49–54, 2001.
- [5] BARRAT, ES: *Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety*. Psychological Reports, 16:547–554, 1965.
- [6] BECK, AT, M KOVACS und A WEISSMANN: *Assessment of suicidal intention: the scale for suicidal ideation*. J Consult Clin Psychol, 47(2):343–352, 1979.
- [7] BELTZ, DSM-III.R.-WEINHEIM;BASEL:: *Global Assessment of Functioning Scale: Diagnostische Kriterien und Differentialdiagnosen des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen*. 1989.
- [8] BERATIS S, KATRIVANOU A, GEORGIU S MOASTIRLI A PASMATZI E GOURZIS P TSAMBAOS D: *Major depression and risk of depressive symptomatology associated with short-term and low-dose interferon-alpha treatment*. J Psychosom Res, 58(1):15–8, 2005.
- [9] BETHIN, K, SH VOGT und L MUGLIA: *Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation*. PNAS, 97(16):9317–9322, 2000.
- [10] BONACCORSO S, MARINO V, BIONDI M GRIMALDI F IPPOLITI F MAES M: *Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus*. J Affect Disord, 72(3):237–41, 2002.
- [11] BULLINGER, M, I KIRCHBERGER und N VON STEINBÜCHEL: *Der Fragebogen Alltagsleben - ein Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*. Zeitschrift für Medizinische Psychologie, 3:121–131, 1993.

- [12] BUSS, AH und A DURKEE: *An Inventory for assessing different kinds of hostility*. J Consulting Psychology, 21:343–349, 1957.
- [13] CAPURON, L, CL RAISON, DL MUSSELMANN, DH LAWSON, CB NEMEROFF und AH MILLER: *Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy*. Am J Psychiatry, 160(7):1342–5, 2003.
- [14] CAPURON L, PAGNONI G, DEMETRASHVILI M WOOLWINE BH NEMEROFF CB BERNS GS MILLER AH: *Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment*. Biol Psychiatry, 58(3):190–6, 2005.
- [15] CAPURON L, RAVAUD A, MILLER AH DANTZER R: *Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy*. Brain Behav Immun, 18(3):205–13, 2004.
- [16] CAPURON L, RAVAUD A: *Prediction of the Depressive Effects of Interferon Alfa Therapy by the Patients Initial Affective State*. New England Journal of Medicine, 29:1370, 1999.
- [17] CASSIDY EM, MANNING D, BYRNE S BOLGER E MURRAY F SHARIFI N WALLACE E KEOGAN M OKEANE V: *Acute effects of low-dose interferon-alpha on serum cortisol and plasma interleukin-6*. Journal of Psychopharmacology, 16(3):230–34, 2002.
- [18] CIPS: *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Collegium Internationale Psychiatricae Scalarum, Göttingen, 1996.
- [19] CONSTANT A, CASTERA L, DANTZER R COUZIGOU P DE LEDINGHEN V DEMOTES-MAINARD J HENRY C: *Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms*. J Clin Psychiatry, 66(8):1050–7, 2005.
- [20] DAN AA, MARTIN LM, CRONE C ONG JP FARMER DW WISE T-ROBBINS SC YOUNOSSI ZM: *Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C*. J Hepatol, 27, 2005.
- [21] DANTZER R, KELLEY KW: *Twenty Years of Research on Cytokine-Induced Sickness Behaviour*. Brain Behav Immun, 21(2):153–160, 2007.
- [22] DIEPERINK, E, S HO, P THURAS und M WILLENBRING: *A Prospektive Study of Neuropsychiatric Symptoms Associated With Interferon- α 2b and Ribavirin Therapy for Patients With Chronic Hepatitis C*. Psychosomatics, 44:104–112, 2003.

- [23] DINAN TG, QUIGLEY EM, AHMED SM SCULLY P OBRIEN S OMAHONY L-OMAHONY S SHANAHAN F KEELING PW: *Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker?* Gastroenterology, 130(2):304–11, 2006.
- [24] DUNN, J: *Interleukin-6 Access to the Axis*. Endocrinology, 145(8):3578–3579, 2004.
- [25] FRIEBE A, SCHWARZ MJ, SCHMID-WENDTNER M VOLKENANDT M SCHMIDT F HORN M JANSSEN G SCHAEFER M: *Pretreatment Levels of sTNF-R1 and sIL-6R are Associated With a Higher Vulnerability for IFN-alpha-induced Depressive Symptoms in Patients With Malignant Melanoma*. J Immunother, 30(3):333–337, 2007.
- [26] GOTTSCHALK M, KUMPFEL T, FLACHENECKER P UHR M TRENKWALDER C HOLSBOER F WEBER F: *Fatigue and reulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple scerosis*. Arch Neurol, 62(2):277–80, 2005.
- [27] GROB, JJ, B DRENO und P DE LA SALMONIERE: *Randomized trial of interferon- α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable note metastases*. Lancet, 351:1905–1910, 1998.
- [28] GUY, W und R BONYTO: *Manual for the ECDEU Assessment Battery*. 2. Rev. Ed. Chevy Chase, Seiten 12–1 –12–6, 1970.
- [29] HAKANSSON A, GUSTAFSSON B, KRYSANDER L HJELMQVIST B RETTRUP B HAKANSSON L: *Expression of ICAM-1 during IFN-alpha-based treatment of metastatic malignant melanoma: relation to tumor-infiltrating mononuclear cells and regressive tumor changes*. J. Inferferon Cytok, 19:171–177, 1999.
- [30] HANCOCK BW, WHEATLEY K, HARRIS S IVES N HARRISON G HORSMAN JM MIDDLETON MR THATCHER N LORIGAN PC MARSDEN JR BURROWS L GORE M: *Ajduvant Interferon in High-Risk Melanoma: The AIMHIGH Study–United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Randomized Study of Adjuvant Low-Dose Extended-Duration Interferon Alfa-2a in High-Risk Resected Malignant Melanoma*. J Clin Oncol, 22(1):53–61, 2004.
- [31] HEESSEN C, NAWRATH L, REICH C BAUER N SCHULZ KH GOLD SM: *Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sicknes behaviour?* Neurol Nerosurg Psychiatry, 77(1):2–3, 2006.

- [32] HEINZ A, HERMANN D, SMOLKA MN, RIEKS M, GRAF KJ, POHLAU D, KUHN W, BAUER M: *Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease.* Psychopharmacology, 165:111–117, 2003.
- [33] HOGREFE-VERLAG: *Das AMDP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde.* Hrsg. von der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP), 7:223, 2000.
- [34] JANSSEN, RA und NH MULDER TH THE: *The immunobiological effects of interleukin-2 in vivo.* Cancer Immunol Immunother, 39:207–216, 1994.
- [35] JONASCH E, HALUSKA FG: *Interferon in Oncological Practice: Review of Interferon Biology, Clinical Applications, and Toxicities.* The Oncologist, 6:34–55, 2001.
- [36] JUENGLING FD, EBERT D, GUT O, ENGELBRECHT MA, RASENACK J, NITZSCHE EU, BAUER J, LIEB K: *Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment.* Psychopharmacology, 152:383–389, 2000.
- [37] KAESTNER F, HETTICH M, PETERS M, SIBROWSKI W, HETZEL G, PONATH G, AROLT V, CASSENS U, ROTHERMUND: *Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity.* J Affect Disord, 87(2-3):305–11, 2005.
- [38] KAMEI, S: *Blinded, prospective, and serial evaluation by quantitative-EEG in interferon-alpha-treated hepatitis-C.* Acta Neurol Scand, 100(1):25–33, 1999.
- [39] KEFFORD, RF: *Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate.* Annals of Oncology, 14:358–365, 2003.
- [40] KIRDWOOD JM, STRAWDERMAN MH, ERNSTOFF MS ET AL: *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684.* J Clin Oncol, 14:7–17, 1996.
- [41] KRAUS, MR und K WILMS: *Interferon- α , Wirkungen, Indikationen, Therapieüberwachung und Nebenwirkungen.* Der Internist, 41:1399–1406, 2000.
- [42] LAGUNO M, BLANCH J, MURILLAS J, BLANCO JL, LEON A, LONCA M, LARRUSSE M, BIGLIA A, MARTINEZ E, GARCIA F, MIRO JM, DE PABLO J, GATELL JM, MALLOLAS J: *Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C.* Antivir Ther, 9(6):905–9, 2004.

- [43] LENS MB, DAWES M: *Interferon Alfa Therapy for Malignant Melanoma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. Journal of Clinical Oncology, 20(7):1818–1825, 2002.
- [44] LEONARD, BE: *The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system*. Eur Psychiatry, 20(3):302–6, 2005.
- [45] LESPERANCE F, FRASURE-SMITH N, THEROUX P IRWIN M: *The association between major depression and levels of soluble intercellular molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes*. Am J. Psychiatry, 161:271–7, 2004.
- [46] LICINIO, J und HAUSER P MA KLING: *Cytokines and Brain Function: relevance to Interferon-alpha-induced mood and cognitive changes*. Sem Oncol, 25(1):30–38, 1998.
- [47] LIEB, K, MA ENGELBRECHT, O GUT, FIEBICH, J BAUER, G JANSSEN und M SCHAEFER: *Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFNalpha): results from am prospective study*. Eur Psychiatry, 21(3):204–10, 2006.
- [48] MATTHEWS SC, PAULUS MP, DIMSDALE JE: *Contribution of Functionaal Neuroimaging to Understanding Neuropsychiatric Side Effects of Interferon in Hepatitis C*. Psychosomatics, 45:281–286, 2004.
- [49] McDONALD, EM, AH MANN und HC THOMAS: *Interferons as Mediators of Psychiatric Morbidity*. Lancet, 2:1175–8, 1987.
- [50] MIULBERG AA, GRISHINA TV: *Cytokines as mediators of neuroimmune interactions [Article in Russian]*. Usp Fiziol Nauk, 37(1):18–27, 2006.
- [51] MONTGOMERY, SA und M ASPERG: *An new depression rating scale designed to be sensitive to change*. Brit. J. Pschiat., 134:382–389, 1979.
- [52] MÜLLER N, SCHWARZ M: *Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen*. Nervenarzt, 78:1261–1273, 2007.
- [53] MUSSELMAN DL, LAWSON DH, GUMNICK JF MANATUNGA AK PENNA S GOODKIN RS GREINER K NEMEROFF CB MILLER AH: *Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose inferferon alpha*. N Engl J Med, 344(13):961–6, 2001.
- [54] NEUMANN, NU und RM SCHULTE: *Bestimmung der Validität und Interrater-Reliabilität der deutschen Fassung der Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Skala(MADRS)*. Psycho, 14:911–924, 1988.

- [55] OVERALL, JE und DR GORHAM: *The Brief Psychiatric Rating Scale*. Psychol. Rep, 10:799–812, 1962.
- [56] PARIANTE CM, LANDAU S: *Interferon-alfa-Induced Adverse Effects in Patients with a Psychiatric Diagnosis*. N Engl J Med, 347(2):148–49, 2002.
- [57] PATERSON, AG, PC TRASK, LI WAGNER, P ESPER und B REDMAN: *Validation of the FACT-BRM with interferon-alpha treated melanoma patients*. Qual Life Res, 14(1):133–9, 2004.
- [58] RAISON, CL, L CAPURON und AH MILLER: *Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression*. Trends Immunol Jan, 27(1):24–31, 2006.
- [59] RAISON, CL, M DEMETRASHVILI, L CAPURON und AH MILLER: *Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management*. CNS Drugs, 19(2):105–23, 2005.
- [60] RENAULT PF, HOOFNAGLE JH, PARK Y MULLEN KD PETERS M JONES B RUSTGI V JONES A: *Psychiatric complications of long-term interferon alpha therapy*. Arch Intern Med, 147:1577–1580, 1987.
- [61] RIECKMANN P, NÜNKE K, BURCHHARDT M ALBRECHT M WILTFANG J ULRICH M FELGENHAUER K: *Soluble intercellular adhesion molecule-1 in cerebrospinal fluid: an indicator for the inflammatory impairment of the blood-cerebrospinal fluid barrier*. J Neuroimmunol, 47(2):133–40, 1993.
- [62] RIECKMANN P, ALTENHOFEN B, RIEGEL A BAUDEWIG J FELGENHAUER K: *Soluble adhesion molecules (sVCAM-1 and sICAM-1) in cerebrospinal fluid and serum correlate with MRI activity in multiple sclerosis*. Ann Neurol, 41(3):326–33, 1997.
- [63] SCHAEFER, M, MA ENGELBRECHT, O GUT, BL FIEBICH, J BAUER, F SCHMIDT, H GRUNZE und K LIEB: *Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 26(4):731–46, 2002.
- [64] SCHAEFER, M, M HORN, F SCHMIDT, MH SCHMID-WENDTNER, M VOLKENANDT, M ACKENHEIL, N MUELLER und MJ SCHWARZ: *Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon-alpha*. Brain Behav Immun, 18(6):555–62, 2004.
- [65] SCHAEFER M, SCHMIDT F, FOLWACZNY C LORENZ R MARTIN G SCHINDLBECK N HELDWEIN W SOYKA M GRUNZE H KOENIG A LOESCHKE K: *Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups*. Hepatology, 37(2):443–51, 2003.

- [66] SCHÄFER, M: *Häufigkeit, Ursachen, Risikofaktoren und Therapiemöglichkeiten Interferon-alpha assoziierter Depressionen*. Habilitationsschrift aus der Charite- Universitätsmedizin Berlin, 2004.
- [67] SCHÄFER M, SCHMIDT F, HORN M SCHMID-WENDTNER MH VOLKENANDT M: *Depression during treatment with interferon alpha*. Letter in Psychosomatics, 45(2):176, 2004.
- [68] SILVERMAN MN, MILLER AH, BIRON C PEARCE BD: *Characterization of an Interleukin-6 and Adrenocorticotropin-Dependent, Immune-to-Adrenal Pathway during Viral Infection*. C. Endocrinology, 145(8):3580–3589, 2004.
- [69] SILVERMAN MN, PEARCE BD, BIRON CA MILLER AH: *Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection*. Viral Immunol, 18(1):41–78, 2005.
- [70] SUDOM K, TURRIN NP, HAYLEY S ANISMAN H: *Influence of chronic interleukin-2 infusion and stressors on sickness behaviours and neurochemical change in mice*. Neuroimmunomodulation, 11(5):341–50, 2004.
- [71] TAYLOR JL, GROSSBERG SE: *The Effects of Interferon-alpha on the Production and Action of Other Cytokines*. Seminars in Oncology, 25(1):23–29, 1998.
- [72] THOMAS AJ, FERRIER LN, KALARIA RN WOODWARD SA BALLARD C OAKLEY A PERRY RH OBRIEN JT: *Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex*. Am. J. Psychiatry, 157:1682–1684, 2000.
- [73] TRASK, PC, AG PATERSON, P ESPER, J PAU und B REDMAN: *Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon*. Psychooncology, 13(8):526–36, 2004.
- [74] VAN GOOL AR, FEKKES D, KRUIT WH MULDER PG TEN HAGEN TL BANNINK M MAES M EGGERMONT AM: *Serum amino acids, biopipterin and neopterin during long-term immunotherapy with interferon-alpha in high-risk melanoma patients*. Psychiatr Res, 119(1-2):125–32, 2003.
- [75] VIAL, T und J DESCOTES: *Clinical Toxicity of the Inteferons*. Drug Safety, 10(2):115–150, 1994.
- [76] VOLKENANDT, M, M HALLEK, MH SCHMID-WENDTNER und CM WENDTNER: *Adjuvante medikamentöse Therapie des malignen Melanoms*. Manual Maligne Melanome, Tumorzentrum München, 5:49–53, 2000.

- [77] WAGUESPACK, PJ, WA BANKS und AJ KASTIN: *Interleukin-2 does not cross the blood-brain barrier by a saturable transport system.* Brain Res Bull, 34:103–109, 1994.
- [78] WEISS, J, RA HERBST und A KAPP: *Malignant melanoma of the skin. Pathogenesis, clinical aspects and prognosis.* Versicherungsmedizin, 52:7–12, 2000.
- [79] WINDEMUTH, D, M BACHARACH-BUHLES, K HOFFMANN und P ALTMEYER: *Depressivität mit Suizidalität als Nebenwirkung der Hochdosistherapie mit INF-alpha.* Hautarzt, 50:266–269, 1999.
- [80] ZERRSEN, DV: *Beschwerdeskalen bei Depressionen.* Therapiewoche, 46:4426–4440, 1973.
- [81] ZUNG, WWK: *A self depression rating scale.* Arch Gen Psychiatry, 12:63–70, 1965.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Martin Horn
Kirchgasse 17b
88131 Lindau (Bodensee)
E-Mail: martin-horn@onlinehome.de
Geb. am 25. 06. 1973 in Lauingen/Donau
verheiratet, deutsch

Schulbildung

1979–1982 Grundschule Sontheim an der Brenz
1982–1989 Realschule Sontheim an der Brenz, Mittlere Reife
1989–1992 Wirtschaftsgymnasium Heidenheim, Abitur

Zivildienst

1992–1994 Zivildienstleistender Krankenhaus Dillingen, Chirurgie

Hochschulstudium

1994–2001 Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität
München, Abschluss Staatsexamen

Weiterbildung

19.11.2001 Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des ärztlichen
Berufs, Regierung von Oberbayern
01.07.2003 Approbation als Arzt, Regierung von Oberbayern
24.08.2006 Weiterbildungstitel Praktischer Arzt, FMH Schweiz/Bern
15.12.2006 Facharzt für Allgemeinmedizin, Bayerische Landesärzte-
kammer

Berufslaufbahn

01/2002–06/2003 Arzt im Praktikum im Krankenhaus München-Neuperlach,
Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Palitzsch, 3. Medizinische
Abteilung, Endokrinologie, Diabetologie, Stoffwechseler-
krankungen, Angiologie, Interne Notaufnahme

- 07/2003–03/2005 Assistenzarzt Innere Medizin, Krankenhaus Ehingen/Donau, Dr. med. B. Platt
- 04/2005–05/2005 Wissenschaftlicher Assistent, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II der Universität Ulm, Prof. Dr. K. Bechter
- 06/2005–05/2006 Assistenzarzt Kardiologie, kardiologische und psychosomatische Rehaklinik Gais/Schweiz
- 05/2006–11/2006 Assistenzarzt Praxis Dr. med. W. Ferger, Allgemeinarzt, Sigmarszell
- 11/2006–04/2007 Assistenzarzt Chirurgie, Spital Schwyz/Schweiz
- 05/2007–12/2008 Assistenzarzt Praxis Dr. med. W. Ferger, Allgemeinarzt, Sigmarszell
- seit 01/2008 Niedergelassener Allgemeinarzt, Gemeinschaftspraxis Dr. Ferger/M. Horn, Sigmarszell

Wissenschaftliche Publikationen

- 2007 Friebe A, Schwarz MJ, Schmid-Wendtner M, Volkenandt M, Schmidt F, **Horn M**, Janssen G, Schaefer M (2007). *Pretreatment Levels of sTNF-R1 and sIL-6R are Associated With a Higher Vulnerability for IFN-alpha-induced Depressive Symptoms in Patients With Malignant Melanoma.* J Immunother,30(3):333-337.
- 2007 K. Bechter, A. Bindl, **M. Horn** und V. Schreiner. *Therapieresistente Depression mit Fatigue.* Der Nervenarzt.78(3): 338-341
- 2004 Schaefer M, Schmidt F, **Horn M**, Schmid-Wendtner MH, Vokenandt M. *Depression during treatment with interferon alpha.* Letter in Psychosomatics,45(2):176
- 2004 Schaefer M, **Horn M**, Schmidt F, Schmid-Wendtner MH, Vokenandt M, Ackenheil M, Mueller N, Schwarz MJ. *Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon-alpha.* Brain Behav Immun,18(6):555-62.

Lindau, 3. Dezember 2008

Depression During Treatment With Interferon Alpha

TO THE EDITOR: The incidence and pathophysiology of depression during interferon alpha (IFN- α) treatment is poorly understood. However, depression is one of the most frequent causes of early discontinuation of IFN- α treatment. Recently Dieperink et al.¹ reported an incidence of depressive episodes of 23% during treatment of chronic hepatitis C with IFN- α . The authors emphasized that higher depression scores before treatment were a risk factor for the development of depression during IFN- α treatment.

Besides its use for the treatment of chronic hepatitis C, IFN- α is also used for the adjuvant treatment of patients with malignant melanoma. We prospectively compared the development of depressive episodes in 45 patients with malignant melanoma before and during adjuvant treatment with IFN- α -2a or 2b (3×3 mio units/week). Mental changes were monitored with use of the Zung Self-Rating Depression Scale² before and after 1, 3, and 6 months of IFN- α treatment. The patients were not taking antidepressants or other psychiatric medication.

Scores on the Zung Self-Rating Depression Scale increased significantly during treatment from baseline values of mean = 38.2 (SD = 9.1) to 45.4 (SD = 13.0) after 1 month ($p = 0.001$, two-tailed t test), mean = 43.7 (SD = 11.5) after 3 months ($p < 0.001$), and mean = 44.7 (SD = 11.8) after 6 months ($p < 0.001$) compared to baseline. At baseline, 12% patient fulfilled criteria for a major depressive episode (index score > 50). During adjuvant IFN- α treat-

ment, scores indicating depression (index score > 50) were reached by 12 (31%) of 39 patients after 4 weeks, by 13 (40%) of 32 patients after 3 months, and by 12 (38%) of 31 patients after 6 months. Only three patients (6%) developed depression after the third month of treatment. Zung Self-Rating Depression Scale scores before treatment were positively correlated with scores after 1 month ($r = 0.65$, $p < 0.001$), 3 months ($r = 0.78$, $p < 0.001$), and 6 months ($r = 0.65$, $p < 0.001$).

We then compared patients with depressive Zung Self-Rating Depression Scale index scores > 50 before IFN- α treatment with nondepressed patients. Only three of six depressed patients had still depressive index scores after 4 weeks of IFN- α treatment, four of four patients after 3 months, and three of four patients after 6 months. In contrast to nondepressed patients at baseline, the Zung Self-Rating Depression Scale scores of patients with depression did not increase significantly after 1, 3, and 6 months of IFN- α treatment compared to baseline. Analysis with two-tailed Student's t tests showed significant differences between scores for the patients with and without depression before treatment (baseline) ($t = -7.02$, $df = 43$, $p < 0.001$) and 3 months after the start of treatment ($t = -3.56$, $df = 30$, $p = 0.001$). However, no differences were found after 1 and 6 months of treatment.

In conclusion, we can confirm an incidence of depression of 31% during 6 months of adjuvant IFN- α treatment for malignant melanoma, with the highest self-rating scores occurring after 3 months of treatment. Besides the Beck Depression Inventory, the Zung Self-Rating Depression Scale is a use-

ful instrument for monitoring depressive mood changes during IFN- α treatment. However, our data do not support the view that patients with high depression scores before treatment generally have a higher risk of developing major depressive episodes during therapy with IFN- α . This is in accordance with recent results showing that major depressive episodes did not occur more frequently in patients with severe psychiatric disorders during treatment with IFN- α alone or in combination with ribavirin compared to patients without psychiatric disorders.³⁻⁵

Martin Schaefer, M.D.

Folkhard Schmidt, M.D.

Martin Horn, M.D.

Monika-Hildegard Schmid-Wendtner, M.D.

Matthias Volkenandt, M.D.
Berlin, Germany

References

1. Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML: A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2003; 44:104-112
2. Zung WWK: A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12:63-70
3. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, Soyka M, Grunze H, Koenig A, Loeschke K: Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37:443-451
4. Pariante CM, Landau S, Carpiniello B: Interferon alfa-induced adverse effects in patients with a psychiatric diagnosis. *N Engl J Med* 2002; 11:148-149
5. Pariante CM, Orru MG, Baita A, Farci MG, Carpiniello B: Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet* 1999; 10:131-132

Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon- α

Martin Schaefer,^{a,*} Martin Horn,^b Folkhard Schmidt,^b Monika H. Schmid-Wendtner,^c Matthias Volkenandt,^c Manfred Ackenheil,^b Norbert Mueller,^b and Markus J. Schwarz^b

^a Department of Psychiatry, Charité-University Medicine Berlin, Campus Charité Mitte, Schumannstr. 20/21, D-10117 Berlin, Germany

^b Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich, Germany

^c Department of Dermatology, Ludwig-Maximilians-University, D-80337 Munich, Germany

Received 2 October 2003; received in revised form 19 December 2003; accepted 10 February 2004

Available online 18 March 2004

Abstract

Interferon- α (IFN- α) treatment is frequently complicated by symptoms of depression. The mechanism by which peripherally administered IFN- α enters and modulates the central nervous system remains unclear. The cell adhesion molecule ICAM-1 is involved in the regulation of blood–brain barrier (BBB) permeability. ICAM-1 expression was shown to increase during IFN- α treatment and recently the expression of ICAM-1 on vascular endothelial cells in the brain was found to be correlated with the development of depression. We therefore hypothesized that soluble ICAM-1 may be involved in the development of IFN- α associated depression. In a prospective study, serum levels of soluble ICAM-1 (double sandwich ELISA test) and symptoms of depression (SDS) were measured in 48 patients with malignant melanoma before and during adjuvant IFN- α treatment. Both, depression scores and the serum levels of sICAM-1 significantly increased after three months of IFN- α treatment compared to baseline levels ($p < .001$). Patients who developed depression (SDS-index scores ≥ 50) after three months of treatment had higher sICAM-1 levels compared to non-depressed patients. Furthermore, sICAM-1 levels were positively correlated with SDS values ($r = .367$, $p = .018$). Our data provides evidence for an association between the induction of sICAM-1 and the development of symptoms of depression during IFN- α treatment, possibly by enhancing BBB-permeability.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: sICAM-1; Interferon- α ; Depression; Melanoma; Blood–brain barrier; Cytokines

1. Introduction

Interferon- α (IFN- α) is the first line substance that shows positive therapeutic effects as an adjuvant treatment of malignant melanoma. However, severe neuro-psychiatric side effects, which occur in 30–80%, significantly reduce the quality of life and often lead to an early discontinuation of treatment (Dieperink et al., 2000; Hancock et al., 2000). These side effects include lack of concentration, memory disturbances, irritability, psychosis, depression, and suicidal ideation (Dieperink et al., 2000). Apart from hormonal and neurotransmitter changes such as serotonergic deficits, an induction of

immunological parameters, including cytokines and chemokines, may be involved in the pathogenesis of the psychiatric side effects of IFN- α (Bonaccorso et al., 2001, 2002; Licinio et al., 1998; Maes et al., 2001; Taylor and Grossberg, 1998; Valentine et al., 1998). However, an intact and efficient blood–brain barrier (BBB) limits the entry of immune parameters from the peripheral blood into the central nervous system (CNS). There are several natural pathways via which cytokine signals may penetrate the BBB and influence neuronal transmission in the CNS under normal conditions: transport across the BBB, passage of circumventricular organs, transmission via the vagus nerve, de novo synthesis by BBB cells via infiltrating leukocytes, which are able to enter the brain under both normal and pathological conditions (Oehmichen et al., 1982). In the normal brain,

* Corresponding author. Fax: +030-450-517922.

E-mail address: martin.schaefer@charite.de (M. Schaefer).

scattered and random crossing of the BBB by leukocytes provide immune surveillance for the CNS (Hickey, 1991). Under pathological conditions such as bacterial meningitis or chronic HIV-infection, activated leukocytes expressing inflammatory cytokines may infiltrate the brain (Del Maschio et al., 1999; Frei et al., 1993). Additionally, cytokines in the CNS or in the periphery may induce adhesion molecule expression on the BBB, promoting an increased infiltration of cytokine producing leukocytes.

The expression and regulation of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) was recently discussed to play a major role in the regulation of BBB-permeability providing insights to new therapeutic approaches for the treatment of different neurological and autoimmune disorders (Dietrich, 2002; Lee and Benveniste, 1999). In an animal model of experimental autoimmune encephalomyelitis, a dramatic increase in the expression of cell-adhesion molecules on CNS vessels has been shown (Weller et al., 1996). ICAM-1 and VCAM-1, expressed on blood–brain barrier endothelial cells appear to enhance the BBB permeability during inflammatory processes (Baraczka et al., 2001; Engelhardt et al., 1994; Risau et al., 1998). An increased permeability of the BBB may enable both, activated immune cells and cytokines such as TNF- α , IL-2, and IFN- α to enter the CNS. Within the CNS, cytokines are known to modulate the excretion and turnover of neurotransmitters including dopamine and serotonin. These effects of cytokines on neurotransmitter systems seem to be involved in the pathoetiology of impaired cognition or depression (Bonaccorso et al., 2001; Licinio et al., 1998).

There are two isoforms of ICAM-1: a membrane standing form, bound to the cell surface, and a soluble form (van de Stolpe and van der Saag, 1996). The soluble form of ICAM-1 was described as an indicator of increased ICAM-1 expression on activated immune or endothelial cells. It was shown to promote de-adhesion and to block adhesion of activated lymphocytes to cerebral endothelial cells (Rieckmann et al., 1995). In inflammatory neurological diseases, elevated levels of soluble ICAM-1 are again assumed to be an indicator of an impairment of the BBB (Baraczka et al., 2001; Kraus et al., 1998; Rieckmann et al., 1993). However, although ICAM-1 and sICAM-1 can mediate changes in cell adhesion and ICAM-1 synthesis might be associated with cytokine induced disruption of the BBB (Dietrich, 2002), it is still unclear to which extend elevated ICAM levels reflect impairment in the BBB.

Recently, a direct association between ICAM-1 and psychiatric disorders has been reported. Namely, an increased ICAM-1 expression on blood vessels in post-mortem brains was found to be related to late-life depression (Thomas et al., 2000), while decreased sICAM-1 levels were shown to be associated with negative symptoms in schizophrenia, which are character-

ized by reduced affective modulation and loss of feelings ('blunted mood') (Schwarz et al., 1998). Taken together, the data provide evidence that sICAM-1 may modulate the BBB permeability allowing peripherally administered IFN- α or other cytokines to enter the brain followed by neurotransmitter changes, which could explain neurocognitive disturbance and mood changes during IFN-treatment.

Based on this evidence, we hypothesized that an increase of sICAM-1 levels is associated with depressive mood changes during IFN- α treatment. To investigate this hypothesis, we examined patients with malignant melanoma who underwent adjuvant IFN- α treatment.

2. Method

Forty-eight patients (25 males and 23 females) with a mean age of 57+11 years were included in the study after excision of non-metastasized malignant stage II melanoma between 1998 and 1999. Stage II melanomas are defined as pT2 N0 M0 according to the TNM classification (pT2 = tumor thickness > 1.5 mm, N0 = no regional lymph node metastasis, M0 = no distant metastasis) (Hancock et al., 2000). Staging examinations of melanoma were performed at the dermatological cancer outpatient clinic at the University of Munich. All patients were advised to start adjuvant IFN- α treatment (Kirkwood et al., 1996; Pehamberger et al., 1998). For ethical reasons it was not possible to exclude patients from adjuvant IFN- α therapy. Thus, we could not recruit an untreated control group fulfilling the criteria of the same staging according to TNM classification. All evaluated patients gave their written informed consent to IFN- α treatment and to participate in the study, after the aim of the study had been fully explained.

The patients were evaluated by an experienced psychiatrist before adjuvant IFN- α treatment was initiated. A previous psychiatric history or a present mood disorder, anxiety disorder, psychotic disorder, substance abuse disorder or personality disorder was evaluated once before treatment by using the Structured Clinical Interview for the DSM-IV.

For the quantitative evaluation of depressive symptoms before and during adjuvant treatment, the Self-Rating-Depression-Scale (SDS) and the SDS-index were used (Zung et al., 1965). The SDS was shown to be sensitive in detecting depressive mood-changes in correlation to DSM diagnosis (Maes et al., 1988). Ratings with the SDS were obtained before, after one month, three months, and six months of adjuvant IFN- α treatment. SDS values higher than 50 have been reported to indicate a depressive state, especially in the context of patients with somatic disorders (Lansky et al., 1985; Millman et al., 1989; Swiatkowski and Rybakowski, 1993). To be able to compare sICAM-1 levels in

depressed and non-depressed patients, we separated our patients into two groups with a SDS-index ≥ 50 (= depressed) or < 50 (= non-depressed).

Following the comprehensive psychiatric evaluation patients were started on the adjuvant interferon treatment with 3 million units of IFN- α -2a or -2b, which were self-administered subcutaneously (s.c.) three times a week.

Serum samples were obtained before adjuvant therapy with IFN- α and after three months of treatment. Blood samples were collected between 9 and 10 a.m. and centrifuged within 30 min after venipuncture. Serum was stored frozen at -80°C until assessment of sICAM-1 to avoid degradation. Levels of sICAM-1 were measured by a commercially available double-sandwich ELISA (CELLFREE human sICAM-1, Endogen, USA) with a minimum sensitivity of 0,3 ng/ml, as described elsewhere (Schwarz et al., 2000). The mean values for intra-assay and inter-assay variability were below 7.5%; measurement was done in duplicates. The paired samples of one patient were always measured within one assay and the laboratory personnel was blind with regard to the diagnosis or clinical status of the patient.

2.1. Statistical methods

All statistical analyses were performed by SPSS 11.5. The limit of significance was set at .05. Both, SDS indices and sICAM-1 levels were normally distributed (K-S test). Different variances were considered in all evaluations. Comparisons of pretreatment sICAM-1 levels and SDS indices with values after three months of IFN- α treatment were assessed by paired *t* test, two-tailed. Correlations between sICAM-1 levels and SDS indices before IFN- α treatment and after three months of IFN- α treatment were examined by Pearson's correlation. Stepwise linear regression analyses were performed to elucidate both, the association between levels of sICAM-1 and depression (SDS ≥ 50) after three months of IFN- α treatment and the association between changes in sICAM-1 levels during the first three months of treatment and SDS indices after three months of treatment, taking gender, age, and psychiatric family history into account. For comparisons of sICAM-1 levels between depressive and non-depressive patients and between patients with versus without psychiatric history, unpaired *t* test (two-tailed) was used. A repeated

measurements ANOVA was used to examine time \times group interactions between sICAM-1 levels and depressed vs. non-depressed patients, respectively, those with vs. without psychiatric history. Differences of sICAM-1 levels before IFN- α treatment between patients, who reached SDS scores of 50 or higher after six months of treatment and patients, without depression (SDS < 50), were calculated with the unpaired *t* test (two-tailed). Correlations between psychiatric history and SDS indices, respectively, sICAM-1 levels were performed by Kendall's τ .

3. Results

Seven out of 48 patients (15%) had a positive psychiatric history, 5 of them reported single depressive episodes and 2 reported they had previously abused alcohol. In 13 patients (27%) a positive psychiatric family history was discovered: 9 reported affective disorders, 2 schizoaffective disorders, and 2 alcohol addiction.

During adjuvant interferon- α treatment, two patients dropped out because a relapse of the melanoma was diagnosed. Psychological ratings of five patients were incomplete after three months and hence, their data could not be considered for statistical evaluation.

At the time of inclusion in the study, 6 of 41 patients (14.5%) fulfilled the criteria for a major depressive episode (SDS ≥ 50 ; verified by diagnostic criteria of the DSM-IV). The mean SDS-index values increased significantly from baseline 36.89 ± 9.02 to 45.43 ± 13.04 after 1 month, 42.8 ± 11.6 after 3 months, and 44.74 ± 11.87 after 6 months of treatment ($p < .001$ after 3 months, Table 1). Overall, 15 of 41 patients (36.6%), who completed the SDS, suffered from depression after three months of IFN- α treatment, while 26 patients (63.4%) did not fulfil the criteria of depression.

sICAM-1 levels also significantly increased during treatment (Table 1). A significant correlation was found between sICAM-1 levels before and after three months of IFN- α treatment ($r = .790$, $p < .001$).

While the sICAM-1 values before IFN- α treatment were not correlated with the SDS indices ($r = .10$, $p = .508$), we found a significant positive correlation between both parameters after three months of adjuvant IFN- α treatment ($r = .367$, $p = .018$) (Fig. 1). A

Table 1
SDS indices and sICAM-1 serum levels before and after three months of IFN- α treatment

	<i>n</i>	Before IFN- α treatment (mean \pm SD)	After three months of IFN- α treatment (mean \pm SD)	<i>T</i> value	<i>df</i>	<i>p</i>
SDS index	41	36.89 \pm 9.02	42.8 \pm 11.6	-4.695	40	.001
sICAM-1 (ng/ml)	48	293.13 \pm 86.75	330.3 \pm 101.35	-4.121	47	.001

Abbreviations and symbols: IFN- α , interferon- α ; *n*, number of patients; SD, standard deviation; SDS, Self-Depression-Scale; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule 1.

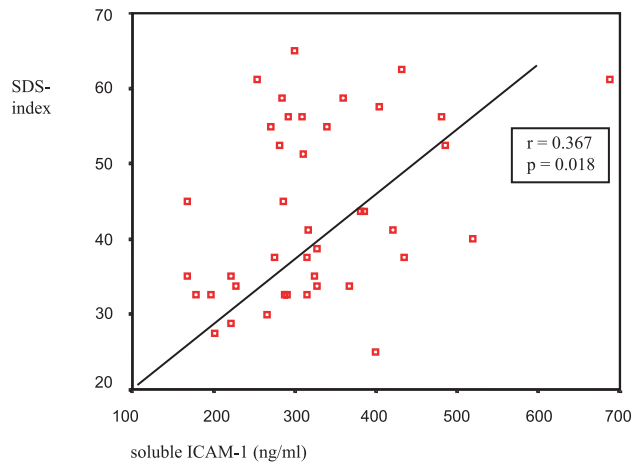


Fig. 1. Correlation between sICAM-1 and SDS-index values after three months of adjuvant IFN- α treatment.

stepwise linear regression with control of gender, age, and familial psychiatric history confirmed the effect of sICAM-1 on producing depressive symptoms during IFN- α treatment ($\beta = .457$, $R^2 = .209$, $p = .009$). Using again a stepwise linear regression model controlled for age, gender, psychiatric history and familial psychiatric history, we found a significant association between the changes of sICAM-1 levels from baseline to third month of IFN- α treatment and the SDS values after three treatment months ($\beta = .344$, $R^2 = .119$, $p = .050$). In this respect the absolute sICAM-1 levels after three months of treatment would explain 21% and the sICAM-1 changes 12% of the variance of depression.

In order to be able to compare depressed and non-depressed patients, subjects were grouped into subgroups with high (SDS ≥ 50) and low (SDS < 50) depression scores. Before the adjuvant treatment with IFN- α was initiated, a small (insignificant) elevation of sICAM-1 levels was noted in depressed patients with SDS scores higher than 50 (see Table 2). After three months of IFN- α treatment patients with SDS-index scores ≥ 50 and showed higher sICAM-1 levels than the non-depressed patients. Nevertheless, this difference was only a strong trend, which just failed to become statistically significant ($t = -2.010$, $df = 39$, $p = .051$).

However, those patients who continued to show symptoms of depression (SDS ≥ 50) until 6 months of treatment had significantly higher sICAM-1 levels before treatment at the baseline examination compared with patients who did never develop SDS scores over 50 during the whole treatment time ($296.77 + 77$ vs. $239.3 + 59$, $t = -2, 309$, $df = 29$, $p = .028$). To assess the two-way interaction between depression and sICAM-1 controlled for sex, age, psychiatric, and familial psychiatric history, we used repeated measurements ANOVA. The interaction was significant ($F = 5.163$, $df = 1$, $p = .029$) with a more pronounced increase of sICAM-1 in patients with preexisting depression.

The comparison of sICAM-1 changes in the first three months of IFN- α treatment between depressed ($n = 6$) and non-depressed patients ($n = 35$) showed a substantial difference of mean values, which failed to become significant because of the great variance in the depressed group ($94.18 + 132.94$ for depressed patients vs. $32.73 + 41.39$ for non-depressed patients; $t = 1.184$, $df = 5, 15$, $p = .311$).

We further investigated whether a positive psychiatric history was associated with increased sICAM-1 levels, which would suggest that increased sICAM-1 levels could be a possible biological marker for an increased vulnerability to IFN-associated depression. Before IFN- α treatment, we noted a trend towards higher sICAM-1 levels in patients with a psychiatric history compared to patients without a psychiatric history ($t = -1.999$, $df = 46$, $p = .052$). The difference became highly significant after three months of IFN-treatment ($t = -2.99$, $df = 46$, $p = .004$) (Table 3). While sICAM-1 levels were not associated with age, gender, and psychiatric history before treatment, we saw a significant correlation between IFN- α induced increase of sICAM-1 levels and a positive psychiatric history after three months of IFN- α treatment ($\tau = .283$, $p = .010$).

The comparison of sICAM-1 changes during the first three months of IFN- α treatment between patients with vs. without psychiatric history ($68.01 + 131.01$ vs. $29.67 + 40.7$) did not become significant ($t = .768$, $df = 6, 204$, $p = .471$). Again this might be related to the great variance in the group with psychiatric history.

Table 2
sICAM-1 serum levels in depressed (SDS index ≥ 50) and non-depressed (SDS index < 50) patients before and after three months of IFN- α treatment

	sICAM-1 level (ng/ml)		T value	df	p
	SDS index < 50	SDS index ≥ 50			
Before IFN- α treatment (mean \pm SD)	288.09 \pm 89.51 ($n = 35$)	303.55 \pm 79.91 ($n = 6$)	-0.98	39	.623
After three months of IFN- α treatment (mean \pm SD)	300.52 \pm 89.70 ($n = 26$)	365.69 \pm 116.09 ($n = 15$)	-2.010	39	.051

Abbreviations and symbols: IFN- α , interferon- α ; n , number of patients; SD, standard deviation; SDS, Self-Depression-Scale; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule 1.

Table 3
sICAM-1 serum levels (ng/ml) in patients with or without psychiatric history

	Psychiatric history		T value	df	p
	No, n = 41	Yes, n = 7			
Before IFN- α treatment (mean \pm SD)	279.9 \pm 84.89	348.34 \pm 76.15	-1.999	46	.052
After three months of IFN- α treatment (mean \pm SD)	322.3 \pm 85.41	422.63 \pm 125.1	-2.993	46	.004

Abbreviations and symbols: IFN- α , interferon- α ; n, number of patients; SD, standard deviation; SDS, Self-Depression-Scale; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule 1.

Table 4
SDS indices in patients with or without psychiatric history

	Psychiatric history		T value	df	p
	No, n = 35	Yes, n = 6			
Before IFN- α treatment (mean \pm SD)	37.21 \pm 8	43.21 \pm 11	-1.616	39	.112
After three months of IFN- α treatment (mean \pm SD)	42.64 \pm 11	49.8 \pm 12	-1.416	39	.164

Abbreviations and symbols: IFN- α , interferon- α ; n, number of patients; SD, standard deviation; SDS, Self-Depression-Scale; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule 1.

Although the mean SDS values were higher in patients with psychiatric history compared to those without psychiatric history before and during IFN- α treatment, these differences did not reach statistical significance (Table 4). SDS values before treatment ($\tau = .305$, $p = .030$) as well as sICAM-1 values before treatment ($\tau = .311$, $p = .027$) were significantly correlated with a positive psychiatric history.

4. Discussion

The major finding of our study is that sICAM-1 is associated with depressive mood following adjuvant IFN- α treatment. Patients who developed depression after three months of adjuvant IFN-treatment had higher sICAM-1 levels than non-depressed patients. Furthermore, results from the linear regression model controlled for gender, age, psychiatric history, and family history for psychiatric disorders as covariates confirmed the significance of sICAM-1 levels and the sICAM-1 changes over time (differences between pre-treatment values and values after three treatment months) for depressive mood changes following IFN- α treatment.

Our results are strongly supported by the data of Lespérance et al. (2004), who recently reported an association between sICAM-1 levels and depression among 812 patients with recent acute coronary syndromes. In this trial, patients who developed a major depression were characterized by increased sICAM-1 levels, even if controlled for gender, smoking, and presence of metabolic syndrome. However, to date the role of sICAM-1 in malignant disorders or during IFN- α treatment is not fully understood. Interestingly, sICAM-1 serum levels were found to be elevated in

patients with cancer and were also found to be related to the course of malignant disorders (Hakansson et al., 1999; McDaniel et al., 1995). Moreover, sICAM-1 levels increase in a dose dependent manner during adjuvant IFN- α treatment of malignant melanoma (Kirkwood et al., 2002). Thus, a positive relationship between IFN- α treatment, sICAM-1 expression, and depression in patients with melanoma appears to be possible, but has not been investigated so far.

Depression is a common problem in cancer patients, not just among those treated with interferons. A prevalence of depression between 20 and 58% has been reported in patients with malignancies such as melanoma (Derogatis et al., 1983). In our study, patients were aware about their malignant disorder several weeks or months prior to initiation of adjuvant IFN- α treatment. About 14.5% of them had a depression prior to IFN- α treatment while the others did not reach depressive scores in the SDS. There was no significant difference in sICAM-1 levels between these two patient groups prior to IFN- α treatment. However, patients with preexisting psychiatric disorders (mainly mood disorders) showed a more pronounced increase of sICAM-1 levels during IFN- α treatment. This finding implicates an increased sensitivity of sICAM-1 expression to stimulation by IFN- α in patients with a positive history for psychiatric disorders (mainly with mood disorders). Thus, the increased expression of ICAM-1 in depressed patients, as reported by Thomas et al. (2000) could also be related to an increased endogenous activity of IFN- α .

Our finding that patients with IFN- α induced symptoms of depression after a three month treatment period were characterized by a marked increase in sICAM-1 levels, reiterates the hypothesized causal relationship between IFN-induced raise of sICAM-1 levels and IFN-induced depression. Moreover, additional evidence for a

causal relationship between altered sICAM-1 levels and mood changes comes from stress experiments. Both, the HPA axis and the sympathetic nervous system represent the peripheral limbs of the stress system. Administration of IFN- α is known to induce not only pro-inflammatory cytokine expression (Bonaccorso et al., 2001), but also stress hormone release (Cassidy et al., 2002) as described after acute stress exposure. IFN- α and pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, and IL-6) are known to stimulate CRH-secretion and activate both the HPA-axis and the sympathetic nervous system (Capuron et al., 2003; Elenkov and Chrousos, 2002). On the other hand, acute stress exposure is followed by increased IL-1 β , IL-2, and sICAM-1 plasma levels, which are considered to contribute to the stress-related mental changes such as sleep disturbance, anxiety, irritability, and depression (Heinz et al., 2003). Chronic stress is also well known to induce several pro-inflammatory cytokines (Black and Garbutt, 2002). In this respect, an increase of sICAM-1 was shown in patients with depression after acute coronary syndromes which was discussed to be possibly related to a stress-related enhanced sympathetic activity (Lespérance et al., 2004). In summary, changes in sICAM-1 levels and psychopathological symptoms due to adjuvant IFN- α treatment are comparable to biological changes seen after acute and chronic stress exposure.

sICAM-1 was shown to be an indicator of an increased BBB permeability (Baraczka et al., 2001; Rieckmann et al., 1993, 1997). The cytokine entry into the brain is normally regulated by different transport mechanisms as well as the integrity of the BBB (Pan et al., 1997; Plotkin et al., 1996). In case of BBB disturbance the influx of cytokines into the brain may not underlie these control mechanisms (Wiranowska et al., 1989). IFN- α is known to induce the production of interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-10, and TNF, which are discussed to be associated with neurotoxicity and psychiatric side effects of IFN- α (Kronfol and Remick, 2000; Licinio et al., 1998; Taylor and Grossberg, 1998). As a consequence, the severity of cytokine induced nervous system side effects such as depressive mood changes or cognitive impairment would partly depend on BBB permeability. Recently, interferon induced cytokine changes in patients with hepatitis C and a correlation with depression and anxiety have been reported (Bonaccorso et al., 2001). IL-6, IL-8, and IL-10 levels significantly increased after four weeks of IFN- α treatment. Similar to our findings in melanoma patients, the authors described rather mild depressive mood changes during IFN-treatment.

IFN- α and other cytokines are also known to play a role in the modulation of central neurotransmitters (Bonaccorso et al., 2002). Opioid receptor associated modulation of neurotransmitters like dopamine, serotonin, and glutamate were described to be possible

mechanisms for IFN- α mediated psychiatric symptoms (Licinio et al., 1998; Valentine et al., 1998). Those effects may further be enhanced by an increased BBB permeability. The known associations between psychiatric disorders and IFN- α serum levels together with the proposed underlying mechanisms especially in affective disorders have been reviewed recently (Hurlock, 2001; Schaefer et al., 2002). Both, elevated peripheral cytokine levels and increased expression of ICAM-1 have been demonstrated in patients with major depression. Especially those cytokines, that are known to be induced by IFN- α , were also found to be associated with major depression (van West and Maes, 1999). Recently an elevated expression of ICAM-1 on vascular endothelial cells in the prefrontal cortex of patients with late-life depression was reported (Thomas et al., 2000). Overall, the data further support our hypothesis of an involvement of ICAM-1 in the development of depression during IFN- α treatment.

One limitation of the study is the lack of a distinct control group. However, in Germany, adjuvant treatment with IFN- α is offered to most patients with stage II melanoma and none of our patients refused treatment. As a consequence, we could not recruit a control group of unmedicated stage II melanoma patients. Moreover, we were not able to directly investigate the BBB integrity by cerebrospinal fluid examination with lumbar puncture procedures for ethical reasons. For the same reasons we could not prove our model in healthy control individuals treated with IFN- α over several months. Nevertheless, the herein reported baseline measures serve as a useful intra-individual control condition. Furthermore, separation of the patients by their respective SDS values generated a non-depressed control group within our patient population. Levels of soluble ICAM-1 may be elevated in patients suffering from hypertension (Preston et al., 2002). Although the interactions between hypertension and sICAM-1 are still unclear (Kriegstein and Granger, 2001), this effect might have influenced our data. Furthermore we did not control the data regarding obesity or cigarette smoking. However, all of our patients underwent an extensive medical examination at the beginning and during the course of the IFN- α treatment in which clinically relevant symptoms including hypertension were adequately treated.

In summary, our data indicate an association between sICAM-1 levels and the pathogenesis of depression during therapy with IFN- α in patients with malignant melanoma. sICAM-1 may be causally involved in a dysfunctional BBB, which allows peripheral cytokines to enter the CNS and induce mood changes by modulating central neurotransmitters. One important clinical implication of our study could be, that because of the higher vulnerability to depression via increased

sICAM-1 expression, patients with a positive psychiatric history need a closer monitoring of the emotional health during therapy with IFN- α .

Acknowledgment

Dr. Schaefer is supported by a research grant of the Stanley Medical Research Institute.

References

- Baraczka, K., Nekam, K., Pozsonyi, T., Jakab, L., Szongoth, M., Sesztak, M., 2001. Concentration of soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sICAM-1 and sL-selectin) in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus with central nervous involvement. *Neuroimmunomodulation* 9, 49–54.
- Black, P.H., Garbutt, L.D., 2002. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J. Psychosom. Res.* 52, 1–23.
- Bonaccorso, S., Marino, V., Puzella, A., Pasquini, M., Biondi, M., Artini, M., Almerighi, C., Levrero, M., Eged, B., Bosmans, E., Meltzer, H.Y., Maes, M., 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. Psychopharmacol.* 22, 86–90.
- Bonaccorso, S., Puzella, A., Marino, V., Pasquini, M., Biondi, M., Artini, M., Almerighi, C., Levrero, M., Eged, B., Bosmans, E., Meltzer, H.Y., Maes, M., 2001. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res.* 105, 45–55.
- Capuron, L., Raison, C.L., Musselman, D.L., Lawson, D.H., Nemeroff, C.B., Miller, A.H., 2003. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am. J. Psychiatry* 160, 1342–1345.
- Cassidy, E.M., Manning, D., Byrne, S., Bolger, E., Murray, F., Sharifi, N., Wallace, E., Keogan, M., O'Keane, V., 2002. Acute effects of low-dose interferon-alpha on serum cortisol and plasma interleukin-6. *J. Psychopharmacol.* 16, 230–234.
- Del Maschio, A., De Luigi, A., Martin-Padura, I., Brockhaus, M., Bartfai, T., Fruscelaa, P., Adorini, L., Martino, G., Furlan, R., De Simoni, M.G., Dejana, E., 1999. Leukocyte recruitment in the cerebrospinal fluid of mice with experimental meningitis is inhibited by an antibody to junctional adhesion molecule (JAM). *J. Exp. Med.* 190, 1351–1356.
- Derogatis, L.R., Morrow, G.R., Fetting, J., Penman, D., Piasetsky, S., Schmale, A.M., Henrichs, M., Carnicke Jr., L., 1983. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 249, 751–757.
- Dieperink, E., Willenbring, M., Ho, S.B., 2000. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am. J. Psychiatry* 157, 867–876.
- Dietrich, J.B., 2002. The adhesion molecule ICAM-1 and its regulation in relation with the blood–brain barrier. *J. Neuroimmunol.* 128, 58–68.
- Elenkov, I.J., Chrousos, G.P., 2002. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 966, 290–303.
- Engelhardt, B., Conley, F.K., Butcher, E.C., 1994. Cell adhesion molecules on vessels during inflammation in the mouse central nervous system. *J. Neuroimmunol.* 51, 199–208.
- Frei, K., Piani, D., Pfister, H.W., Fontana, A., 1993. Immune-mediated injury in bacterial meningitis. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 34 (Pt. B), 183–192.
- Hakansson, A., Gustafsson, B., Krysander, L., Hjelmqvist, B., Rettrup, B., Hakansson, L., 1999. Expression of ICAM-1 during IFN-alpha-based treatment of metastatic malignant melanoma: relation to tumor-infiltrating mononuclear cells and regressive tumor changes. *J. Interferon Cytok. Res.* 19, 171–177.
- Hancock, B.W., Harris, S., Wheatley, K., Gore, M., 2000. Adjuvant interferon-alpha in malignant melanoma: current status. *Cancer Treat. Rev.* 26, 81–89.
- Heinz, A., Hermann, D., Smolka, M.N., Rieks, M., Graf, K.J., Pohlau, D., Kuhn, W., Bauer, M., 2003. Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease. *Psychopharmacology (Berl.)* 165, 111–117.
- Hickey, W.F., 1991. Migration of hematogenous cells through the blood–brain barrier and the initiation of CNS inflammation. *Brain Pathol.* 1, 97–105.
- Hurlock, E.C., 2001. Interferons: potential roles in affect. *Med. Hypotheses* 56, 558–566.
- Kirkwood, J.M., Strawderman, M.H., Ernstoff, M.S., Smith, T.J., Borden, E.C., Blum, R.H., 1996. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern cooperative oncology group trial EST 1684. *J. Clin. Oncol.* 14, 7–17.
- Kirkwood, J.M., Richards, T., Zarour, H.M., Sosman, J., Ernstoff, M., Whiteside, T.L., Ibrahim, J., Blum, R., Wieand, S., Mascari, R., 2002. Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690. *Cancer* 95, 1101–1112.
- Kraus, J., Oschmann, P., Engelhardt, B., Schiel, C., Hornig, C., Bauer, R., Kern, A., Traupe, H., Dorndorf, W., 1998. Soluble and cell surface ICAM-1 as markers for disease activity in multiple sclerosis. *Acta. Neurol. Scand.* 98, 102–109.
- Kriegelstein, C.F., Granger, D.N., 2001. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am. J. Hypertens.* 14, 44S–54S.
- Kronfol, Z., Remick, D.G., 2000. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am. J. Psychiatry* 157, 683–694.
- Lansky, S.B., List, M.A., Herrmann, C.A., Ets-Hokin, E.G., Das-Gupta, T.K., Wilbanks, G.D., Hendrickson, F.R., 1985. Absence of major depressive disorder in female cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 3, 1553–1560.
- Lee, S.J., Benveniste, E.N., 1999. Adhesion molecule expression and regulation on cells of the central nervous system. *J. Neuroimmunol.* 98, 77–88.
- Lespérance, F., Frasere-Smith, N., Thérout, P., Irwin, M., 2004. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am. J. Psychiatry* 161, 271–277.
- Licinio, J., Kling, M.A., Hauser, P., 1998. Cytokines and brain function: relevance to interferon-alpha-induced mood and cognitive changes. *Semin. Oncol.* 25, 30–38.
- Maes, M., Bonaccorso, S., Marino, V., Puzella, A., Pasquini, M., Biondi, M., Artini, M., Almerighi, C., Meltzer, H., 2001. Treatment with interferon-alpha (IFN 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 activation. *Mol. Psychiatry* 6, 475–480.
- Maes, M., De Ruyter, M., Claes, R., Suy, E., 1988. Self rated depression in relation to DSM-III classification: a statistical isolinear multiple components analysis. *Acta. Psychiatr. Scand.* 77, 27–31.
- McDaniel, J.S., Musselman, D.L., Porter, M.R., Reed, D.A., Nemeroff, C.B., 1995. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 89–99.

- Millman, R.P., Fogel, B.S., McNamara, M.E., Carlisle, C.C., 1989. Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *J. Clin. Psychiatry* 50, 348–351.
- Oehmichen, M., Domasch, D., Wietholter, H., 1982. Origin, proliferation, and fate of cerebrospinal fluid cells. A review on cerebrospinal fluid cell kinetics. *J. Neurol.* 227, 145–150.
- Pan, W., Banks, W.A., Kastin, A.J., 1997. Permeability of the blood–brain and blood–spinal cord barriers to interferons. *J. Neuroimmunol.* 76, 105–111.
- Pehamberger, H., Soyer, H.P., Steiner, A., Kofler, R., Binder, M., Mischer, P., Pachinger, W., Aubock, J., Fritsch, P., Kerl, H., Wolff, K., 1998. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian malignant melanoma cooperative group. *J. Clin. Oncol.* 16, 1425–1429.
- Plotkin, S.R., Banks, W.A., Kastin, A.J., 1996. Comparison of saturable transport and extracellular pathways in the passage of interleukin-1 alpha across the blood–brain barrier. *J. Neuroimmunol.* 67, 41–47.
- Preston, R.A., Ledford, M., Materson, B.J., Baltodano, N.M., Memon, A., Alonso, A., 2002. Effects of severe, uncontrolled hypertension on endothelial activation: soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor. *J. Hypertens.* 20, 871–877.
- Rieckmann, P., Nunke, K., Burchhardt, M., Albrecht, M., Wiltfang, J., Ulrich, M., Felgenhauer, K., 1993. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in cerebrospinal fluid: an indicator for the inflammatory impairment of the blood–cerebrospinal fluid barrier. *J. Neuroimmunol.* 47, 133–140.
- Rieckmann, P., Michel, U., Albrecht, M., Bruck, W., Wockel, L., Felgenhauer, K., 1995. Soluble forms of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) block lymphocyte attachment to cerebral endothelial cells. *J. Neuroimmunol.* 60, 9–15.
- Rieckmann, P., Altenhofen, B., Riegel, A., Baudewig, J., Felgenhauer, K., 1997. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1 and sICAM-1) in cerebrospinal fluid and serum correlate with MRI activity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 41, 326–333.
- Risau, W., Esser, S., Engelhardt, B., 1998. Differentiation of blood–brain barrier endothelial cells. *Pathol. Biol. (Paris)* 46, 171–175.
- Schaefer, M., Engelbrecht, M.A., Gut, O., Fiebich, B.L., Bauer, J., Schmidt, F., Grunze, H., Lieb, K., 2002. Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 26, 731–746.
- Schwarz, M.J., Ackenheil, M., Riedel, M., Müller, N., 1998. Blood–cerebrospinal fluid barrier impairment as indicator for an immune process in schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 253, 201–203.
- Schwarz, M.J., Riedel, M., Ackenheil, M., Müller, N., 2000. Decreased levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in unmedicated and medicated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 47, 29–33.
- Swiatkowski, M., Rybakowski, J.K., 1993. Depression and T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *J. Affect. Disord.* 28, 199–202.
- Taylor, J.L., Grossberg, S.E., 1998. The effects of interferon-alpha on the production and action of other cytokines. *Semin. Oncol.* 25, 23–29.
- Thomas, A.J., Ferrier, I.N., Kalaria, R.N., Woodward, S.A., Ballard, C., Oakley, A., Perry, R.H., O'Brien, J.T., 2000. Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex. *Am. J. Psychiatry* 157, 1682–1684.
- Valentine, A.D., Meyers, C.A., Kling, M.A., Richelson, E., Hauser, P., 1998. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin. Oncol.* 25, 39–47.
- van de Stolpe, A., van der Saag, P.T., 1996. Intercellular adhesion molecule-1. *J. Mol. Med.* 74, 13–33.
- van West, D., Maes, M., 1999. Activation of the inflammatory response system: a new look at the etiopathogenesis of major depression. *Neuroendocrinol. Lett.* 20, 11–17.
- Weller, R.O., Engelhardt, B., Phillips, M.J., 1996. Lymphocyte targeting of the central nervous system: a review of afferent and efferent CNS-immune pathways. *Brain Pathol.* 6, 275–288.
- Wiranowska, M., Wilson, T.C., Thompson, K., Prockop, L.D., 1989. Cerebral interferon entry in mice after osmotic alteration of blood–brain barrier. *J. Interferon Res.* 9, 353–362.
- Zung, W.W., Richards, C.B., Short, M.J., 1965. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Arch. Gen. Psychiatry* 13, 508–515.

Pretreatment Levels of sTNF-R1 and sIL-6R are Associated With a Higher Vulnerability for IFN- α -induced Depressive Symptoms in Patients With Malignant Melanoma

Astrid Friebe,* Markus J. Schwarz,† Monika Schmid-Wendtner,‡ Matthias Volkenandt,‡
Folkhart Schmidt,† Martin Horn,† Gesa Janssen,* and Martin Schaefer*

Summary: Immunomodulatory therapy with interferon- α (IFN- α) often leads to neuropsychiatric side effects, especially depression. An activation of the immune system is discussed to trigger neurotransmitter changes and depressive illness. So far, few data are available about biologic markers, who may predict the individual risk for developing depressive symptoms during IFN- α therapy. The aim of the present study was to investigate the predictive role of certain immunologic markers for the development of IFN- α -induced depression. We hypothesized that patients characterized by a proinflammatory and T_H1-accentuated immune response before treatment might have an increased risk for developing depressive mood changes. Thirty-three melanoma patients were prospectively investigated during adjuvant treatment with IFN- α -2a/2b (3 \times 3 Mio units/wk). Depressive mood changes were assessed with the self-rating depression scale (SDS, Zung-scale) before and during IFN- α treatment. Serum concentrations of soluble tumor necrosis factor-R1 (sTNF-R1), soluble interleukin-6R (sIL-6R), sIL-4R, and neopterin were measured before and after 3 months of treatment. sIL-6R, which was negatively associated with SDS scores, significantly predicted higher depression scores in the first 3 months of IFN- α treatment. sTNF-R1, which was positively associated with SDS scores, significantly predicted the development of late depressive symptoms after 6 months of therapy. In contrast to the initial hypothesis, patients characterized by high sTNF-R1 and low sIL-6R baseline levels, indicating an anti-inflammatory condition before therapy, had a higher vulnerability for depression during IFN- α therapy.

Key Words: interferon- α , depression, sIL-6R, sTNF-R1

(*J Immunother* 2007;30:333–337)

Interferon- α (IFN- α) is a cytokine, which mediates the innate immune response to intracellular pathogens (eg, viruses, tumor cells) by increasing the expression of class I major histocompatibility complex molecules and induction of a T_H1-dominated immune reaction. Additionally, an antiproliferative effect on various cell types has been described in vitro.¹ Thus, IFN- α is widely used as an immunomodulatory therapy for several diseases, especially cancer (malignant melanoma) and chronic viral infections (chronic hepatitis C). For the treatment of malignant melanoma, IFN- α was shown to be the first substance with positive therapeutic effects.^{2–6} Beside its clinical efficacy for various disorders, IFN- α treatment is often accompanied by neuropsychiatric side effects including anxiety, weight loss, fatigue, irritability, depression, or suicidal syndromes. Such complications occur in up to 60% of the patients if psychiatric controlled data are used as a basis. Depression is one of the most common side effects and may lead to early discontinuation of therapy.^{7–13} Consistent with these observations, there has been recent discussion on the involvement of cytokines in the pathoetiology of depression. Studies on patients with major depression revealed increased serum levels of proinflammatory cytokines [interleukin-6 (IL-6), soluble IL-6R (sIL-6R), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-8, C-reactive protein] suggesting a mild inflammatory response in depression.^{14–17} Brain receptors for several cytokines have been described and most cytokines can be synthesized and secreted within the central nervous system.¹⁸ Therefore, cytokines evidently act in brain signaling and can affect different neurotransmitter systems.

Beside the investigation of underlying mechanisms, it is of high interest to identify risk factors for the development of IFN- α -induced depression. So far only preexisting depressive symptoms and an early increase of cortisol levels have been reported as possible predictors for the development of depressive episodes during IFN- α therapy.¹⁹ The aim of the present study was to investigate the predictive role of certain immunologic parameters for

Received for publication June 23, 2006; accepted August 15, 2006.

From the *Department of Psychiatry, Charité, Campus Mitte, Berlin; Departments of †Psychiatry; and ‡Dermatology, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany.

The authors have declared there are no financial conflicts of interest related to this work.

Current address: Monika Schmid-Wendtner, Department of Dermatology, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Germany.

Current address: Martin Schaefer, Kliniken Essen Mitte, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Essen, Germany.

Current address: Martin Horn, Kardiologische Rehabilitationsklinik Gais AG, Gais, Switzerland.

Reprints: Martin Schaefer, Kliniken Essen Mitte, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Henricistr. 92, 45136 Essen, Germany (e-mail: m.schaefer@kliniken-essen-mitte.de).

Copyright © 2007 by Lippincott Williams & Wilkins

the development of IFN- α -induced depression. We hypothesized that patients characterized by a proinflammatory and T_H1-accentuated immune response before treatment might have an increased risk for developing depressive symptoms. Therefore, we measured proinflammatory (sIL-6R) and anti-inflammatory (sTNF-R1) markers and parameters, which are associated with a T_H1 (neopterin) or a T_H2 (sIL-4R) dominated immune response.

METHODS AND MATERIALS

Subjects and Treatment

Thirty-three patients with mean age of 57.97 ± 12.28 years (range from 37 to 81 y) were recruited from 1998 to 2001 after surgery of malignant melanoma, stadium II with no evidence of metastasis. In regard to TNM classification, stadium II melanoma is defined as pT2N0M0 (pT2, tumor thickness >1.5 mm; N0, no regional metastasis; M0, no distant metastasis). Seventeen men and 18 women gave their informed consent to the study, which was approved by the Ethics Committee of the Ludwig-Maximilians-Universität, Munich. Exclusion criteria were acute psychiatric treatment during the last 3 months before the trial or additional immunomodulating drugs beside IFN- α and additional chronic diseases, including neurologic disorders, inflammatory or endocrine diseases, diabetes, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, fibromyalgia, and any infectious or allergic reaction during the last 2 weeks before blood samples were taken. All patients were prospectively interviewed by an experienced psychiatrist about their lifetime history of diagnoses and present psychiatric problems according to the DSM-IV criteria (1994) before low dose IFN- α treatment was started. Four patients had a positive psychiatric history for depressive episodes and 8 patients showed a positive familial history for psychiatric disorders (affective disorders, schizoaffective disorders, or addiction). After pretreatment investigations, patients were trained for self-administration of IFN- α subcutaneously. All patients received 3×3 Mio units IFN- α -2a or 2b per week. All patients were informed about the possibility of an antidepressive treatment in case of developing depression during IFN- α therapy and were closely monitored by an experienced psychiatrist. But as no severe depression occurred during the observation period, in all cases an antidepressive treatment was not necessary and/or was refused by the patient. So, none of the presented patients received antidepressant medication during the study period.

Psychiatric Ratings

For detection of depressive symptoms we used the self-rating depression scale (SDS, Zung 1965). SDS scales were performed by the patients before and after 1, 3, and 6 months of therapy. Scores ≥ 50 indicated a mild depression, scores ≥ 60 indicated a moderate depression (Association for Methodology and Documentation in Psychiatry and Collegium Internationale Psychiatricae

Scalarum, 1990). A SDS cut-off score of 50 had been reported to indicate a clinically relevant depressive state, especially in the context of patients with somatic disorders.^{20,21}

Immune Parameters

Blood was taken in serum tubes between 9 AM and 11 AM and immediately centrifuged. Serum was collected and stored at -80°C . White blood cell count and C-reactive protein were determined to exclude an acute inflammatory process. Immune parameters were measured by commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tests: neopterin [Neopterin ELISA, IBL Hamburg, Germany; detection limit: 0.18 ng/mL; intra-assay coefficient of variation (CV) < 7%; interassay CV < 10%]. sIL-4R (Quantikine human IL-4sR, R&D Systems, Minneapolis; detection limit: 5 pg/mL; intra-assay and interassay CV < 5%). sIL-6R (Quantikine human IL-6sR, R&D Systems, Minneapolis; detection limit: 3.5 pg/mL; intra-assay CV < 9%; interassay CV < 7%). sTNF-R1 (Quantikine human sTNF RI, R&D Systems, Minneapolis; detection limit: 1.5 pg/mL; intra-assay CV < 7%; interassay CV < 9%). All samples were measured in duplicates by a single operator who was blind with regard to diagnosis and clinical status of the patients. Paired samples of 1 patient were measured within 1 assay with a single lot number of reagents and consumables.

Statistical Methods

All statistical analysis was performed by SPSS 11.5. The limit of significance was set at 0.05. Both, SDS indices and the levels of immune parameters were normally distributed (K-S-test). SDS-changes during IFN- α treatment were determined by repeated measurement analysis of variance (ANOVA), followed by *t* tests for paired samples in replacement of post hoc tests, which is not performed by SPSS (adjusted α according to Bonferroni = 0.008). The difference of immune parameter levels between baseline and third month of treatment was tested by *t* tests for paired samples. After calculating univariate regression coefficients for all immune parameters, stepwise linear regression analysis was performed to elucidate the predictive value of sIL-6R and sTNF-R1 pretreatment levels on SDS-depression scores taking sex, age, psychiatric history, and familial psychiatric history into account. Differences of immune parameter levels between groups of patients divided by an SDS cut-off score were measured by multivariate ANOVA taking age into account.

RESULTS

Depression Scores Increased Significantly During IFN- α Treatment

Repeated measurement ANOVA showed a significant increase of SDS scores over time of treatment, on the basis of significant mood changes between SDS scores at baseline and after 1, 3, and 6 months of treatment

(post hoc tests) (Table 1). Thirty percent of patients developed new depressive symptoms during therapy as indicated by an SDS cut-off score ≥ 50 , which has been reported to indicate a clinically relevant depressive state, whereas 4 patients (12%) already showed mild depressive symptoms (SDS 50-60) at baseline. Most of the patients developed depressive symptoms during the first treatment month, resulting in a peak of patients with SDS scores ≥ 50 at the third month of treatment (Fig. 1).

Serum Levels of All Immune Parameters Increased Significantly During IFN- α Treatment

Mean concentrations of all immune parameters (sIL-6R, sTNF-R1, sIL-4R, neopterin) increased significantly between baseline and third month of IFN- α treatment as shown in Figure 2, in percent of baseline levels (*t* test). We found an increase of neopterin (T_H1)/sIL-4R (T_H2) ratio indicating the induction of a T_H1 -dominated immune response. Absolute values and statistical parameters were for *neopterin*: baseline 6.19 ± 2.82 ng/mL, after 3 months 18.28 ± 10.17 ng/mL ($n = 32$, $T = -7.759$, $df = 31$, $P < 0.01$); for *sTNF-R1*: baseline 1285.53 ± 342.16 pg/mL, after 3 months 1486.10 ± 383.71 pg/mL ($n = 32$, $T = -4.560$, $df = 31$, $P < 0.01$); for *sIL-6R*: baseline 34219.12 ± 7506.92 pg/mL, after 3 months 36719.67 ± 8072.57 pg/mL ($n = 33$, $T = -4.454$, $df = 32$, $P < 0.01$); for *sIL-4R*: baseline 25.23 ± 4.92 pg/mL, after 3 months 33.70 ± 9.19 pg/mL ($n = 32$, $T = -6.273$, $df = 32$, $P < 0.01$).

Neopterin ($r = 0.456$, $P < 0.01$) and sTNF-R1 ($r = 0.429$, $P < 0.05$) pretreatment levels were significantly associated with age (Pearson correlation coefficient), but not with sex, psychiatric history, and familial psychiatric history.

Pretreatment Levels of sIL-6R and sTNF-R1 Predicted IFN- α -induced Depression Scores in a Multiple Regression Analysis

We used stepwise linear regression models to evaluate risk factors for the development of depressive symptoms during IFN- α treatment, taking age, sex, psychiatric history, and familial psychiatric history into account. Pretreatment levels of sIL-6R, which was negatively associated with SDS scores, significantly predicted higher depression scores in the first 3 months

TABLE 1. SDS Scores Increased Significantly Over Time of IFN- α Treatment

Scale (mo)	n	Mean \pm SD	F	df	P
SDS (0)	33	36.89 \pm 9.02	4.719	2.321	< 0.01
SDS (1)	28	42.99 \pm 12.39			
SDS (3)	33	42.80 \pm 11.60			
SDS (6)	27	43.10 \pm 11.43			

Post hoc (*t* tests with Bonferroni adjusted α): 1 mo—before treatment: $T = -3.200$, $df = 27$, $P = 0.003$; 3 mo—before treatment: $T = -4.695$, $df = 32$, $P < 0.001$; 6 mo—before treatment: $T = -3.459$, $df = 26$, $P < 0.001$. mo indicates months of treatment.

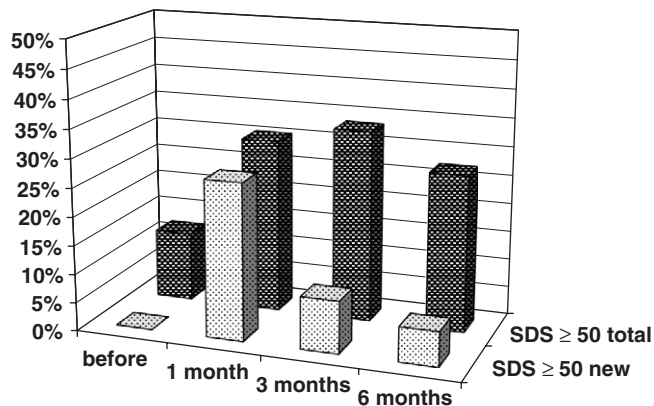


FIGURE 1. Development of depressive symptoms during IFN- α treatment. The total rate of patients exceeding a SDS cut-off score of 50 before and after 1, 3, and 6 months of IFN- α treatment is shown in the back with a maximum after 3 months. The front row shows the rate of newly developed depressive symptoms with a maximum peak during the first month of treatment.

of IFN- α treatment (stand. $\beta = -0.350$, $T = -2.045$, $P < 0.05$). Pretreatment levels of sTNF-R1, which was positively associated with SDS scores, significantly predicted late depressive symptoms (higher SDS scores) after 6 months of therapy (stand. $\beta = 0.434$, $T = 3.246$, $P = 0.027$).

Pretreatment levels of neopterin and sIL-4R nor neopterin/sIL-4R ratio did not significantly predict SDS scores during therapy (data not shown).

In contrast to these pretreatment differences, levels of all immune parameters measured after 3 months of treatment did not differ significantly between patients who reached a SDS score ≥ 50 (indicating a depressive

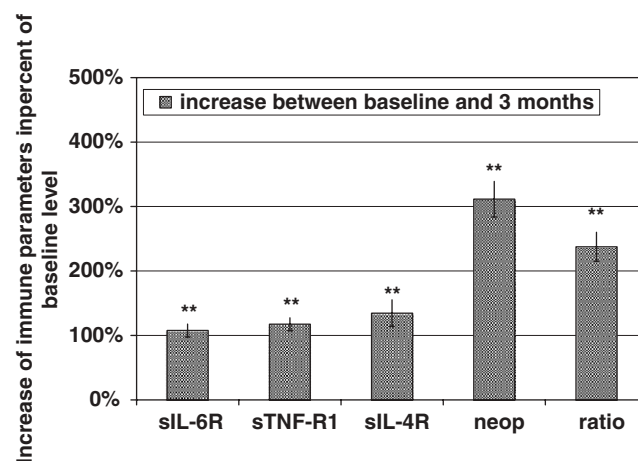


FIGURE 2. Serum levels of immune parameters increased significantly from baseline to third month of treatment. The increase of all parameters is shown in percent of their mean value at baseline (**significant with $P < 0.01$). The increase of neopterin/sIL-4 ratio indicates induction of a T_H1 -dominated immune response.

mood state) and those who remained below this cut-off score after 3 months. In addition, the increase of immune parameters between baseline and third treatment month did not differ between these 2 groups (depressive and nondepressive patients; data not shown).

DISCUSSION

The presented trial prospectively evaluated immunologic risk factors for the development of depressive symptoms of 33 melanoma patients undergoing adjuvant treatment with low dose standard IFN- α .

For the monitoring of mood changes, we used the SDS self-rating scale, which was shown to be sensitive in detecting depressive mood changes in correlation to DSM diagnosis.²² Over time of treatment, SDS scores increased significantly and 30% of patients developed depressive syndromes with SDS scores ≥ 50 with a maximum peak within the first month of treatment. A total maximum of patients with SDS scores ≥ 50 was reached after 3 months of therapy. This is in line with other studies reporting an incidence of depression between 15% and 40% in patients receiving IFN- α because of malignant melanoma or a chronic hepatitis C.^{8,12,23–25} As depressive syndromes were relatively mild and no severe depression occurred during the study period, in all cases an antidepressant treatment was not explicitly necessary.

The principal aim of the study was to investigate the predictive role of immunologic markers for the development of IFN- α -induced depression. We hypothesized that patients characterized by a proinflammatory and T_H1-accentuated immune response before treatment might have an increased risk for developing depressive symptoms. In contrast to this initial hypothesis, results first showed no predictive role for neopterin (T_H1) and sIL-4R (T_H2) pretreatment levels nor neopterin/sIL-4R ratio. Like IL-4 itself, the sIL-4R has been clearly shown to be characteristic of a T_H2 response as its production closely correlates to that of IL-4 and activated T_H2 cells are its major source.^{26,27} Thus, the pretreatment T_H1/T_H2 balance seems to have no influence on the vulnerability for IFN- α -induced depressive symptoms.

Secondly, sIL-6R was negatively associated with SDS scores and significantly predicted depression scores in the first 3 months of IFN- α treatment. sTNF-R1 was positively associated with SDS scores and significantly predicted late depressive symptoms after 6 months of therapy. These low sIL-6R and high sTNF-R1 pretreatment levels can be considered as markers for an anti-inflammatory condition. The sIL-6R functions in an agonistic way to IL-6. First by extending the array of IL-6 target cells as the complex of IL-6 and sIL-6R can stimulate cells which only express signal transducing gp130 but lack the IL-6R.²⁸ Secondly, the presence of sIL-6R significantly intensifies the activity of IL-6 in vitro and in vivo.^{29,30} As the ELISA test for sIL-6R recognizes free sIL-6R and those bound in the complex with IL-6, neither elevated IL-6 pretreatment levels nor an increase during therapy, which is reported after IFN- α administration,^{31,32} could be responsible for detecting lower

levels of sIL-6R. Regarding sTNF-R1, it functions as physiologic inhibitor of systemic inflammatory TNF- α activity.^{33,34}

Regarding this background, we consider the low sIL-6R levels and high sTNF-R1 levels as related to anti-inflammatory processes, which occurred before IFN- α application. Maybe, some patients underwent low level immune activation before IFN- α treatment, owing to preceding surgery or even directly associated with cancer disease. As the balance between proinflammation and anti-inflammation is delicately controlled, the immune system can release several anti-inflammatory mediators (eg, IL-10, IL-1RA, and sTNF-R) to initiate a compensatory reaction.^{35,36} As patients, characterized by such parameters, show higher SDS scores during following treatment with IFN- α , we primarily conclude that an anti-inflammatory state at baseline may represent a risk factor for the development of depression during IFN- α treatment. Alternatively interpreted, these parameters may simply reflect a preceding immune activation and could therefore be associated with depression scores only as a secondary phenomenon. However, as neither the total amount nor the increase of sIL-6R nor sTNF-R1 during time of treatment was associated with depressive symptoms these parameters might not be directly involved in the pathophysiology of depression. Firstly, they could just represent indicators of an anti-inflammatory condition, which renders the individual more susceptible via other so far unknown mediators/mechanisms. Secondly, if the situation is only regarded as the consequence of a preceding immune activation, vulnerability might be increased due to primary events. Finally, proinflammatory and anti-inflammatory events might be equally involved, for example, in consideration of a possible interplay with inflammatory induced blood brain barrier alterations. As we have reported previously, soluble intercellular adhesion molecule 1 levels are correlated with depression scores during IFN- α treatment³⁷ assuming an endothelial activation and alteration of the blood brain barrier, which might result in an altered influx of peripheral mediators and/or might facilitate the entry of immune cells to the brain. Consistently, elevated levels of soluble intercellular adhesion molecule 1 had also been reported for untreated melanoma patients in comparison with healthy controls.³⁸

Taking together, our data indicate that beside the reported connection of inflammation and depression also anti-inflammatory events/mediators should not be neglected especially in consideration of a possible interplay with inflammatory induced blood brain barrier alterations.

REFERENCES

1. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:227–264.
2. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14:7–17.

3. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:1425–1429.
4. Kemeny MM, Busch E, Stewart AK, et al. Superior survival of young women with malignant melanoma. *Am J Surg*. 1998;175:437–444; Discussion 444–445.
5. Agarwala SS, Kirkwood JM. Update on the role of adjuvant interferon for high risk melanoma. *Forum (Genova)*. 2000;10:230–239.
6. Hancock BW, Harris S, Wheatley K, et al. Adjuvant interferon-alpha in malignant melanoma: current status. *Cancer Treat Rev*. 2000;26:81–89.
7. Dieperink E, Willenbring M, et al. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry*. 2000;157:867–876.
8. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, et al. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord*. 2002;72:237–241.
9. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, et al. Interferon alpha (IFN alpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:731–746.
10. Hensley ML, Peterson B, Silver RT, et al. Risk factors for severe neuropsychiatric toxicity in patients receiving interferon alfa-2b and low-dose cytarabine for chronic myelogenous leukemia: analysis of Cancer and Leukemia Group B 9013. *J Clin Oncol*. 2000;18:1301–1308.
11. Greenberg DB, Jonasch E, Gadd MA, et al. Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. *Cancer*. 2000;89:356–362.
12. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344:961–966.
13. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:643–652.
14. Maes M, Smith R, Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1995;20:111–116.
15. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, et al. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11:203–208.
16. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2004;164:1010–1014.
17. Penninx BW, Kritchewsky SB, Yaffe K, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry*. 2003;54:566–572.
18. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2000;157:683–694.
19. Capuron L, Raison CL, Musselman DL, et al. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1342–1345.
20. Lansky SB, List MA, Herrmann CA, et al. Absence of major depressive disorder in female cancer patients. *J Clin Oncol*. 1985;3:1553–1560.
21. Swiatkowski M, Rybakowski JK. Depression and T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *J Affect Disord*. 1993;28:199–202.
22. Maes M, De Ruyter M, Claes R, et al. Self rated depression in relation to DSM-III classification: a statistical isolinear multiple components analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 1988;77:27–31.
23. Zdilard D, Franco-Bronson K, Buchler N, et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. 2000;31:1207–1211.
24. Malaguarnera M, Laurino A, Di Fazio I, et al. Neuropsychiatric effects and type of IFN-alpha in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res*. 2001;21:273–278.
25. Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, et al. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:34–38.
26. Fernandez-Botran R, Chilton PM, Hondowicz BD, et al. Regulation of the production of soluble IL-4 receptors in murine cutaneous leishmaniasis. The roles of IL-12 and IL-4. *J Leukoc Biol*. 1999;66:481–488.
27. Fanslow WC, Clifford K, VandenBos T, et al. A soluble form of the interleukin 4 receptor in biological fluids. *Cytokine*. 1990;2:398–401.
28. Kallen KJ. The role of transsignalling via the agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1592:323–343.
29. Marie C, Losser MR, Fitting C, et al. Cytokines and soluble cytokine receptors in pleural effusions from septic and non-septic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1515–1522.
30. Peters M, Jacobs S, Ehlers M, et al. The function of the soluble interleukin 6 (IL-6) receptor in vivo: sensitization of human soluble IL-6 receptor transgenic mice towards IL-6 and prolongation of the plasma half-life of IL-6. *J Exp Med*. 1996;183:1399–1406.
31. Cassidy EM, Manning D, Byrne S, et al. Acute effects of low-dose interferon-alpha on serum cortisol and plasma interleukin-6. *J Psychopharmacol*. 2002;16:230–234.
32. Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, et al. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res*. 2001;105:45–55.
33. Bemelmans MH, van Tits LJ, Buurman WA. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol*. 1996;16:1–11.
34. MacEwan DJ. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cell Signal*. 2002;14:477–492.
35. Woiciechowsky C, Schoning B, Lanksch WR, et al. Mechanisms of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression. *J Mol Med*. 1999;77:769–780.
36. Kox WJ, Volk T, Kox SN, et al. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med*. 2000;26(suppl 1):S124–S128.
37. Schaefer M, Horn M, Schmidt F, et al. Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon-alpha. *Brain Behav Immun*. 2004;18:555–562.
38. Viac J, Gueniche A, Faure M, et al. Soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) and malignant melanoma. *Cancer Lett*. 1993;72:191–194.