

**Diplomarbeit**

**Anti-inflammatorische Effekte von Antidepressiva  
und deren Nutzen und Chancen für die  
Behandlung der Depression**

eingereicht von

**Tobias Warbruck**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr<sup>in</sup>.med.univ. Aitak FARZI, PhD

Graz, am 29.08.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 29.08.2025

Tobias Warbruck eh.

# Zusammenfassung in Deutsch

## Hintergrund

Die Depression zählt zu den weltweit häufigsten und belastendsten psychischen Erkrankungen. In den letzten Jahren hat sich die Inflammationshypothese zunehmend als ergänzendes Modell zur klassischen Monoaminhypothese etabliert. Diese geht davon aus, dass systemische oder zentrale Entzündungsprozesse über Zytokine, Mikrogliaaktivierung und verschiedene molekulare Signalwege zur Entstehung depressiver Symptome beitragen. Die Erkenntnis, dass einige Antidepressiva über ihre monoaminerge Wirkung hinaus antiinflammatorische Eigenschaften besitzen könnten, weckt das Interesse an ihrem immunmodulatorischen Potenzial im Kontext der Depressionsbehandlung.

## Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt. Der Fokus lag auf präklinischen und klinischen Studien aus den Jahren 2015–2024, die sich mit antiinflammatorischen Effekten gängiger Antidepressiva (SSRI, SNRI, Bupropion, Mirtazapin) im Zusammenhang mit Depression beschäftigten. Die Recherche umfasste sowohl Tiermodelle als auch Studien mit Patient\*innen mit unipolarer Depression. Analysiert wurden Wirkungen auf pro- und antiinflammatorische Zytokine (z. B. IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10), Signalwege wie NF- $\kappa$ B, NLRP3, iNOS/NO sowie ihre mögliche Verbindung zur Verbesserung depressiver Symptomatik.

## Ergebnisse

In präklinischen Studien zeigten mehrere Antidepressiva (v. a. Fluoxetin, Sertralin, Escitalopram, Venlafaxin) deutliche entzündungshemmende Effekte: Sie senkten signifikant die Spiegel proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), inhibierten die Aktivität zentraler Entzündungssignalwege (NF- $\kappa$ B, NLRP3-Inflammasom, iNOS) und verringerten die Mikrogliaaktivierung. Gleichzeitig konnten teils neuroprotektive Effekte wie eine Erhöhung von BDNF oder Kynureninsäure nachgewiesen werden. Auch atypische Antidepressiva wie Bupropion und Mirtazapin zeigten immunmodulierende Wirkungen über zelluläre Signalwege wie p38 MAPK oder

TLR4. In klinischen Studien war die Datenlage heterogener. Einige Untersuchungen bestätigten einen Rückgang inflammatorischer Marker unter Antidepressivatherapie, insbesondere TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  oder IFN- $\gamma$ , teils mit positiver Korrelation zur klinischen Symptomverbesserung. Andere Studien zeigten jedoch keine signifikanten anti-inflammatorischen Veränderungen durch die getesteten Antidepressiva.

### **Schlussfolgerung**

Die beobachteten Effekte deuten darauf hin, dass Antidepressiva nicht nur monoaminerg, sondern auch entzündungsmodulierend wirken können – insbesondere bei Patient\*innen mit erhöhten Entzündungsparametern. Die heterogenen Ergebnisse der klinischen Studien lassen sich unter anderem auf methodische Unterschiede in Bezug auf Dosis der verwendeten Antidepressiva, Studiendauer, Patientenauswahl, und Messzeitpunkte zurückführen.

Während positive Auswirkungen durch die beschriebenen antiinflammatorischen Effekte zwar plausibel erscheinen, ist ihre Relevanz für die klinische Behandlung der Depression noch nicht ausreichend belegt.

Weitere Forschungen auf diesem Feld sind notwendig um neue individuelle Therapieansätze für die Behandlung der Depression entwickeln zu können.

# Abstract in Englisch

## Background

Depression is one of the most common and debilitating mental illnesses worldwide. In recent years, the inflammation hypothesis has increasingly established itself as a complementary model to the classic monoamine hypothesis. This hypothesis assumes that systemic or central inflammatory processes contribute to the development of depressive symptoms via cytokines, microglia activation, and various molecular signaling pathways. The recognition that some antidepressants may have anti-inflammatory properties beyond their monoaminergic effects has sparked interest in their immunomodulatory potential in the context of depression treatment.

## Materials and Methods

As part of this thesis, a literature search was conducted in the PubMed database. The focus was on preclinical and clinical studies from 2015–2024 that dealt with the anti-inflammatory effects of common antidepressants (SSRIs, SNRIs, bupropion, mirtazapine) in connection with depression. The search included both animal models and studies with patients with unipolar depression. The effects on pro- and anti-inflammatory cytokines (e.g., IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10), signaling pathways such as NF- $\kappa$ B, NLRP3, iNOS/NO, and their possible connection to the improvement of depressive symptoms were analyzed.

## Results

In preclinical studies, several antidepressants (especially fluoxetine, sertraline, escitalopram, and venlafaxine) showed significant anti-inflammatory effects: They significantly reduced the levels of proinflammatory cytokines (e.g., IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), inhibited the activity of central inflammatory signaling pathways (NF- $\kappa$ B, NLRP3 inflammasome, iNOS), and reduced microglia activation. At the same time, some neuroprotective effects, such as an increase in BDNF, or kynurenic acid, were also demonstrated. Atypical antidepressants such as bupropion and mirtazapine also showed immunomodulatory effects via cellular signaling pathways such as p38 MAPK or TLR4. In clinical studies, the data were more heterogeneous. Some studies confirmed a decrease in inflammatory markers under antidepressant therapy, in particular TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , or IFN- $\gamma$ , in some cases with a positive correlation to clinical

symptom improvement. However, other studies showed no significant changes regarding the anti-inflammatory properties of the antidepressants.

## **Conclusion**

The observed effects suggest that antidepressants may have not only monoaminergic but also inflammation-modulating effects, especially in a subset of patients with elevated inflammation parameters.

The heterogeneous results of clinical studies can be attributed, among other factors, to methodological differences such as the dose of antidepressants used, study duration, patient selection, and timing of measurements.

While positive effects appear plausible in light of the reported anti-inflammatory properties, their relevance for the clinical treatment of depression has not yet been sufficiently proven. Further research in this field is necessary in order to develop new individualized therapeutic approaches for the treatment of depression.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1 Depression in der Gesellschaft / Epidemiologie .....	6
1.2 Pathogenese der Depression: Die Rolle inflammatorischer Prozesse .....	7
1.3 Inflammatorische Subtypen innerhalb der Depression .....	9
1.4 Diagnostik der Depression .....	10
1.4.1 Diagnosekriterien und Schweregrad Einteilung depressiver Episoden nach ICD-10 und ICD-11 .....	10
1.4.2 Psychometrische Testverfahren .....	11
1.4.2.1 Hamilton-Depression-Rating-Scale (HAM-D / HDRS).....	11
1.4.2.2 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) .....	11
1.4.2.3 Inventar der depressiven Symptomatik (IDS).....	12
1.4.2.4 Beck-Depressions-Inventar (BDI).....	13
1.5 Medikamentöse Therapie der Depression.....	14
1.5.1 Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).....	14
1.5.2 Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) .....	15
1.5.3 Trizyklische Antidepressiva .....	16
1.5.4 Weitere Antidepressiva: Bupropion und Mirtazapin .....	17
1.6 Relevante Entzündungsmechanismen in Verbindung mit Depression .....	19
1.6.1 Tryptophan-Kynurenin-Stoffwechsel .....	19
1.6.2 Nuclear factor - $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B).....	20
1.6.3 NLRP3-Inflammasom-Komplex.....	21
1.6.4 Stickstoffmonoxid (NO) .....	22
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>24</b>
<b>3 Antiinflammatorische Effekte von Antidepressiva</b> .....	<b>25</b>
3.1 Präklinische Resultate .....	25
3.1.1 SSRI – Fluoxetin .....	25
3.1.2 SSRI – Escitalopram .....	31
3.1.3 SSRI – Sertralin.....	35
3.2 SNRI – Venlafaxin und Duloxetin .....	41
3.3 Bupropion .....	44
3.4 Klinische Resultate .....	46
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>52</b>
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>60</b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

Abkürzung	Bedeutung
ADAM	A Disintegrin and Metalloproteinase
AKT	Proteinkinase B
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASC	Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CCL2	Chemokin (C-C-Motiv)-Ligand 2
CCR2	C-C Chemokin-Rezeptor Typ 2
CD	Cluster of Differentiation
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CUMS	Chronic Unpredictable Mild Stress
CXCL8	Chemokine (C-X-C motif) ligand 8 (auch IL-8)
DAT	Dopamin-Transporter
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GBD	Global Burden of Disease
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
GPx	Glutathionperoxidase
GSH	Glutathion
GST	Glutathion-S-Transferase
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
HC	Healthy Control (gesunde Kontrollgruppe)
HHA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
IL	Interleukin
i.p.	Intraperitoneal
KYNA	Kynureninsäure
KYN	Kynurenin
LPS	Lipopolysaccharid
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MDD	Major Depressive Disorder
MPO	Myeloperoxidase
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NET	Noradrenalin-Transporter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NLRP3	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3
p.o.	Per os
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PKR	Proteinkinase R
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptomatology
QUIN	Chinolinsäure
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
ROS	Reactive Oxygen Species (reaktive Sauerstoffspezies)
SERT	Serotonin-Transporter
SNDRI	Serotonin-Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
TRP	Tryptophan
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: Vereinfachte beispielhafte Darstellung des Signalweges über das NLRP3-Inflammasom nach (49).....</b>	<b>22</b>
--	-----------

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1: Übersicht über Studiendesign und Resultate für in vivo Studien im Mausmodell für Fluoxetin .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 2: Übersicht Studiendesign und Resultate für in vivo-Studien im Mausmodell für Escitalopram .....</b>	<b>34</b>
<b>Tabelle 3: Übersicht über Studiendesign und Resultate Sertralin .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 4: Übersicht über Resultate klinischer Studien .....</b>	<b>51</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Depression in der Gesellschaft / Epidemiologie

Die Depression gehört zu den affektiven Störungen und kann sowohl isoliert (als unipolare Depression / eng: MDD = major depressiv disorder) als auch im Rahmen einer bipolaren Störung auftreten. Depressive Störungen zählen weltweit zu den häufigsten und belastendsten psychischen Erkrankungen. Sie können Menschen aller Altersgruppen und sozialen Schichten betreffen und gehen mit einer erheblichen Einschränkung der sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit einher. Neben dem individuellen Leid der Betroffenen stellt die Depression auch eine erhebliche Herausforderung für die Gesundheitssysteme und die Gesellschaft insgesamt dar. Nach aktuellem epidemiologischem Kenntnisstand liegt die Lebenszeitprävalenz sowohl national als auch international bei 16-20 % (1), wobei Frauen ein zwei- bis dreifach höheres Risiko haben im Verlauf ihres Lebens an einer Depression zu erkranken. Die Lebenszeitprävalenz für Frauen liegt laut österreichischem Depressionsbericht zwischen 4,1% - 21,3%, für Männer zwischen 2,3% und 12,7% (2). Laut der Global Burden of Disease Studie liegen Depressionen weltweit an dritter Stelle der Volkskrankheiten die das Leben durch Behinderung beeinträchtigen (= years lived with disability) (3).

Neben der erheblichen persönlichen Belastung gehen depressive Erkrankungen mit einer hohen Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, häufigen Arbeitsausfällen sowie einer erhöhten Mortalität – insbesondere durch Suizid – einher (1).

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass die Depression nicht nur als individuelles Gesundheitsproblem, sondern auch als relevante gesellschaftliche Problematik verstanden werden muss. Ein vertieftes Verständnis ihrer Ursachen und Wirkmechanismen ist daher nicht nur aus klinischer, sondern auch aus gesundheitspolitischer Sicht von großer Bedeutung.

## 1.2 Pathogenese der Depression: Die Rolle inflammatorischer Prozesse

Die Ätiopathogenese der Depression ist komplex und multifaktoriell. Bisherige klassische Erklärungsmodelle umfassen dabei insbesondere Störungen im monoaminergen Neurotransmittersystem, dysfunktionale Kognitionen sowie psychosoziale Belastungsfaktoren. In den letzten zwei Jahrzehnten verhärteten sich jedoch zunehmend die Hinweise in der Forschung darauf, dass auch biochemische Prozesse wie Neuroinflammation eine zentrale Rolle bei der Entstehung depressiver Symptome spielen können (4,5).

Die Inflammationshypothese der Depression geht davon aus, dass systemische oder zentrale Entzündungsprozesse zur Entwicklung von depressiven Symptomen führen können. Es wird dabei davon ausgegangen, dass durch proinflammatorische Zytokine die Neurotransmission, die neuronale Plastizität sowie weitere Funktionen wie zum Beispiel die der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beeinflusst werden – allesamt Prozesse die mit depressiven Symptomen in Verbindung gebracht werden können (6–8).

Die vermutete Verbindung zwischen Depression und Entzündung stützt sich dabei im wesentlichen auf folgende wichtige Beobachtungen:

Die ursprüngliche Vermutung für den Zusammenhang wurde aufgestellt, als entdeckt wurde, dass in mehreren Studien die Verabreichung von IL-2 und Interferon- $\gamma$  zur Entwicklung depressiver Symptome wie Müdigkeit und Anhedonie führten (9–11).

Weiter zeigte sich in vielen verschiedenen Studien, dass bei Patient\*innen mit unipolarer Depression erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wie zum Beispiel Interleukin 6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oder dem C-reaktiven Protein (CRP) nachweisbar waren, obwohl diese sonst an keiner somatischen Erkrankung litten (6,12–16). Nicht zuletzt konnte beobachtet werden, dass depressive Symptome bei Patient\*innen mit systemisch-entzündlichen Erkrankungen wie zum Beispiel rheumatoider Arthritis oder Diabetes mellitus häufiger auftreten (17,18).

Bei inflammatorischen Zytokinen handelt es sich allgemein um zelluläre Signalproteine, welche während einer Entzündung freigesetzt werden und in weiterer Folge Signalkaskaden in Gang setzen können, die das Immunsystem aktivieren.

Hierbei lässt sich zwischen Zytokinen vom Typ 1 und Typ 2 unterscheiden. Zu den Typ 1 Zytokinen zählen unter anderem der Tumor-Nekrose Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) als auch Interleukin 1 (IL-1), die primär dazu dienen die zelluläre Immunantwort zu verstärken. Die Zytokine vom Typ 2, unter anderem IL-4, IL-10 oder IL-13, stehen vor allem mit der Antikörper bezogenen Immunantwort in Verbindung (6,19–21).

Die proinflammatorischen Zytokine können dabei entweder durch aktivierte Mikroglia direkt im Gehirn produziert werden oder finden ihren Weg ins zentrale Nervensystem auch aus der Peripherie indem sie die Blut-Hirnschranke passieren (19). Die systemische Entzündungsreaktion führt zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und damit zu einer erhöhten Permeabilität für Entzündungsmediatoren. Diese können dann das Gehirn erreichen und dort neuroinflammatorische Reaktionen auslösen (22). Des Weiteren können periphere Entzündungssignale auch über vagale Afferenzen sowie über aktivierte Monozyten ins Gehirn weitergeleitet werden (23). Die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen direkt in Gliazellen des Hirnparenchyms wird zudem über Second-Messenger Signale, wie zum Beispiel Prostaglandin E<sub>2</sub> oder Stickstoffmonoxid (24), ausgehend von der Endothelzellschicht der Bluthirnschranke stimuliert (19).

Diese Erkenntnisse haben zu einem Paradigmenwechsel geführt, durch den die Depression nicht mehr ausschließlich als neurochemische Störung verstanden wird, sondern als ein multifaktorielles Syndrom, das auch eine immunologische Dysregulation umfasst. Damit rücken entzündungsmodulierende Ansätze als potentielle Zielstruktur für neue therapeutische Strategien in den Fokus aktueller Forschung.

### 1.3 Inflammatorische Subtypen innerhalb der Depression

Wie eine Metaanalyse von Köhler et al. (25) zeigt, besteht bei Patient\*innen mit Depression in mehreren Studien übereinstimmend ein Zusammenhang mit der Erhöhung bestimmter Entzündungsmarker. Eine weitere Metaanalyse von Haapakoski et al. (26) ergab auch, dass in den meisten analysierten Studien vor allem ein konsistenter Zusammenhang zwischen erhöhten Werten von IL-6 oder CRP und Patient\*innen mit Depression besteht. Für andere Entzündungsmarker wie IL-1 $\beta$  oder TNF- $\alpha$  zeichnete sich dagegen ein heterogeneres Bild. Generell zeigt sich, dass nicht bei allen Patienten mit Depressionserkrankung erhöhte Entzündungsparameter vorliegen (27).

Eher scheint es, als dass es inflammatorische Subtypen innerhalb des Patientenkollektivs gibt. Diese Unterscheidung in Subtypen konnte beispielsweise in einer Studie von Lynall et al. (28) anhand einer Charakterisierung peripherer Immunzellen bei Patient\*innen mit Depression gezeigt werden. Es hat sich gezeigt, dass sich in dieser Studie insgesamt 4 Subgruppen unterscheiden ließen, wovon 2 inflammatorischen Subgruppen zugewiesen werden konnten. Diese Gruppen zeigten eine deutliche Erhöhung der peripheren Immunzellen, darunter CD4<sup>+</sup>T-Lymphozyten, Monozyten als auch erhöhte Entzündungsmarker wie CRP und IL-6 (28).

Zudem zeigten die Gruppen mit erhöhten Entzündungsparametern eine ausgeprägtere depressive Symptomatik als die Kontrollgruppe.

## 1.4 Diagnostik der Depression

### 1.4.1 Diagnosekriterien und Schweregrad Einteilung depressiver Episoden nach ICD-10 und ICD-11

Die Diagnostik depressiver Störungen und die Einteilung in einen klinischen Schweregrad erfolgt in der klinischen Praxis überwiegend auf Grundlage standardisierter Klassifikationssysteme wie der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD). Aktuell sind in Europa sowohl die ICD-10 als auch – zunehmend – die ICD-11 in Verwendung.

Nach der ICD-10 (29) (Kapitel V, F30-39) basiert die Diagnostik einer depressiven Episode auf dem Vorhandensein von mindestens zwei der drei Hauptsymptome – gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Antriebsverlust – sowie dem Vorliegen von Zusatzsymptomen wie zum Beispiel vermindertem Selbstwertgefühl, Schuldgefühlen, Schlafstörungen oder Suizidgedanken über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen. Je nach Anzahl und Schwere der Symptome erfolgt die klinische Einteilung in leichte (4-5 Symptome) mittelgradige (6-7 Symptome) oder schwere depressive Episode ( $\geq 8$  Symptome) (1,29).

Die ICD-11 bringt konzeptionelle Änderungen mit sich. Die Diagnostik der Schwere der Episoden erfolgt in der ICD-11 nicht mehr nur durch die Anzahl der Symptome sondern berücksichtigt indessen auch die Intensität und den Grad der Funktionseinschränkung (30). Sie erlaubt eine differenziertere Beschreibung der Symptom schwere, des Verlaufs und funktioneller Beeinträchtigungen. Anstelle der Aufteilung in Haupt- und Zusatzsymptome wie noch im ICD-10, erfolgt die Symptomaufteilung im ICD-11 in drei Cluster (1). Allgemeine Kriterien sind zunächst auch das Vorliegen der Symptomatik über mind. 2 Wochen bei bestehendem Leidensdruck durch die depressiven Symptome sowie mindestens 1 Symptom aus Cluster 1 sowie insgesamt mindestens 5 der 10 Symptome aus Cluster 1-3. Das erste Cluster umfasst die affektiven Symptome (gedrückte Stimmung und mangelndes Interesse an Aktivitäten), das zweite Cluster Kognitive- und Verhaltensstörungen (z.B. Konzentrationsstörungen, Hoffnungslosigkeit, Suizidgedanken oder vermindertes Selbstwertgefühl) und das dritte Cluster neurovegetative Symptome (z.B. deutliche Veränderungen des Schlafs, Appetits oder Gewichts, psychomotorische Agitiertheit, Erschöpfung) (31).

## **1.4.2 Psychometrische Testverfahren**

Neben der kategoriellen Diagnosestellung spielen standardisierte Skalen zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik eine zentrale Rolle. Heutzutage gibt es zahlreiche psychometrische Testverfahren sowohl zur Fremd- als auch zur Selbstbeurteilung. Zwei der ältesten und immer noch häufig verwendeten Skalen sind die Hamilton-Depression-Rating-Skala (HAM-D oder HDRS) zur Fremdbeurteilung oder Becks-Depressions-Inventar (BDI-II) zur Selbstbeurteilung der Symptomatik.

### **1.4.2.1 Hamilton-Depression-Rating-Scale (HAM-D / HDRS)**

Eine der international am häufigsten verwendeten Skalen ist die HAM-D Skala, die erstmalig 1960 von Max Hamilton veröffentlicht wurde (32). Dabei handelt es sich um eine Skala zur Fremdbeurteilung der Schwere der vorliegenden depressiven Symptome. Die Erhebung sollte durch geschultes Fachpersonal innerhalb eines halbstrukturierten Interviews erfolgen.

Die Skala umfasst verschiedene Items zu psychischen, somatischen und vegetativen Symptomen und es existieren verschiedene Fassungen. In der 17-Item-Version gelten Punktzahlen von 0-8 Punkten als unauffällig, 9-16 Punkten als leichte, 17-23 Punkten als mittelgradige und  $\geq 24$  Punkte als schwere depressive Symptomatik (1).

Der HAM-D ist nicht nur zur initialen Schweregradeinschätzung nützlich, sondern auch zur Verlaufs- und Therapieerfolgskontrolle. Studien zeigen, dass eine Reduktion des HAM-D-Scores um  $\geq 50\%$  als klinisches Ansprechen auf eine antidepressive Therapie gewertet werden kann. Ein Score  $\leq 7$  gilt in vielen Studien als Remission (33).

### **1.4.2.2 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Bei der Montgomery-Asberg Depression Rating-Skala (MADRS) (34) handelt es sich ebenfalls um eine etablierte Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung der Depressionsschwere. Ursprünglich wurde sie 1979 entwickelt um eine sensitivere Alternative zur HAM-D zu schaffen und Veränderungen im Laufe einer Behandlung

besser messen zu können. Die MADRS sollte innerhalb eines klinischen Interviews durch geschultes Fachpersonal Anwendung finden. Sie besteht aus 10 Items (unter anderem Antriebslosigkeit, Traurigkeit, Schlaf, Suizidgedanken). Jedes der Items wird mit einer Punktzahl zwischen 0 und 6 Punkten bewertet, wobei 0 keine Symptome bedeutet und 6 die stärkste Ausprägung bezeichnet. Die Gesamtpunktzahl kann demzufolge zwischen 0 und 60 Punkten liegen und wird wie folgt interpretiert (1):

- 0-6 Punkte: keine depressive Symptomatik bzw. Remission
- 7-19 Punkte: leichte depressive Symptomatik
- 20-34 Punkte: mittelgradige depressive Symptomatik
- $\geq 35$  Punkte: schwere depressive Symptomatik

Wie schon bei der HAM-D wird ein Rückgang des MADRS-Wertes um 50% gegenüber dem Ausgangswert in den meisten Fällen als klinisch positives Ansprechen auf eine Behandlung interpretiert.

#### **1.4.2.3 Inventar der depressiven Symptomatik (IDS)**

Das 30 Items umfassende Inventar der depressiven Symptomatik (Inventory of Depressive Symptomatology, IDS) wurde 1982 entwickelt. Es dient zur Erfassung von Anzeichen und Symptomen einer schweren depressiven Symptomatik, ursprünglich entwickelt nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Symptommhäufigkeit und nicht auf deren Intensität. Alle Symptome werden gleich gewichtet und mit Punktzahlen von 0-3 bewertet. Je höher die Punktzahl desto höher der Schweregrad (35,36).

Der Quick-IDS (QIDS-16) wurde im Jahr 2000 entwickelt. Es wurden 16 Items aus dem ursprüngliche IDS ausgewählt, welche die neun diagnostischen Symptombereiche des DSM-IV bewerten: gedrückte Stimmung, Konzentrationsschwäche, Selbstkritik, Suizidgedanken, Anhedonie, Energie/Erschöpfung, Schlafstörungen, Appetitveränderungen und psychomotorische Unruhe.

Beim QIDS16 spricht eine Punktzahl von 0-5 Punkten für keine Depression, eine Punktzahl zwischen 6-10 Punkten für milde, zwischen 10-15 für moderate, zwischen

16-20 für schwere und zwischen 21-27 Punkten für sehr schwere depressive Symptomatik (1). Der Fragebogen ist sowohl als von Klinikern bewertet (QUIDS-C<sub>16</sub>) als auch als Selbstauskunft (QUIDS-SR<sub>16</sub>) erhältlich.

#### **1.4.2.4 Beck-Depressions-Inventar (BDI)**

Ein weiteres, weltweit immer noch häufig eingesetztes Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung depressiver Symptome stellt das Beck-Depressions-Inventar (BDI) dar. Es wurde ursprünglich von Aaron T. Beck und Kolleg\*innen in den 1960er Jahren, auf Grundlage kognitiver Theoreiansätze zur Depression, entwickelt (37).

Seither wurde es mehrfach überarbeitet, die heute gebräuchlichsten Versionen sind das BDI-I, BDI-IA und das BDI-II.

Das BDI-II besteht aus 21 Items, welche typische Symptome und Konstellationen bei Depression abbilden – darunter unter anderem Traurigkeit, Schuldgefühle, Energieverlust und Suizidgedanken. Jede Frage wird mit 0-3 Punkten bewertet, so dass Gesamtpunktzahlen zwischen 0 und 63 Punkten möglich sind. Er wird laut nationaler Versorgungsleitlinie für die unipolare Depression wie folgt ausgewertet (1):

- < 14: keine Depression bzw. klinisch unauffällig / in Remission
- 14-19: leichtes depressives Syndrom
- 20-28: mittelgrades depressives Syndrom
- $\geq 29$ : schweres depressives Syndrom

Im Unterschied zum HAM-D, die von geschultem klinischen Personal durchgeführt wird, basiert das BDI auf Selbsteinschätzung der Patient\*innen. Dadurch eignet es sich besonders zur Einschätzung des subjektiv empfundenen Leidensdrucks und zur Erfassung von Symptomen, die im Arzt-Patienten-Gespräch möglicherweise unterrepräsentiert bleiben.

Eingesetzt wird das BDI auch sowohl zur initialen Einschätzung der Depressionsschwere als auch um den Therapieverlauf zu beurteilen. Eine Reduktion des BDI-II-Wertes um mindestens 50% im Behandlungsverlauf wird häufig als Ansprechen auf eine Therapie interpretiert.

## 1.5 Medikamentöse Therapie der Depression

Die meisten der uns heute zu Verfügung stehenden Antidepressiva beruhen in ihrer ursprünglichen Wirkweise auf der Monoaminmangelhypothese. Dieser beruht auf der Verstärkung der serotonergen, noradrenergen oder dopaminergen Neurotransmission durch entweder Wiederaufnahmehemmung an den entsprechenden Transportern, Hemmung abbauender Enzyme oder indirekter rezeptorbasierter Wirkung (38).

### 1.5.1 Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zählen zu den am häufigsten verwendeten Antidepressiva und sind häufig in den Leitlinien als Mittel der Wahl für die Behandlung mittelgradig und schwerer unipolarer Depression empfohlen. Wirkstoffe dieser Gruppe sind Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin und Fluvoxamin (1).

SSRIs kommen darüber hinaus nicht nur zur Behandlung der unipolaren Depression, sondern auch bei einer Vielzahl weiterer psychischer Erkrankungen zum Einsatz, darunter Angststörungen, Zwangsstörungen, posttraumatischen Belastungsstörungen und Bulimie (nur Fluoxetin) (38).

SSRIs wirken durch eine selektive Hemmung des Serotonin-Transporters (SERT) im synaptischen Spalt. Dadurch wird die Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT) aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron gehemmt. Dies führt in weiterer Folge zu einer erhöhten Serotoninverfügbarkeit im synaptischen Spalt und damit zu einer Verstärkung der serotonergen Neurotransmission im zentralen Nervensystem.

Die Wirkung tritt typischerweise erst verzögert ein – in der Regel nach 2-4 Wochen regelmäßiger Einnahme.

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (1) gehören:

- Übelkeit
- Schlafstörungen, Unruhe, Nervosität

- Sexuelle Dysfunktion
- Schwitzen
- Gewichtszunahme

Einige Wirkstoffe der SSRIs, insbesondere Fluoxetin und Paroxetin sind potente CYP-Enzym-Inhibitoren wodurch es zur pharmakokinetischen Interaktion mit anderen Medikamenten kommen kann.

### **1.5.2 Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)**

Die Gruppe der SNRIs stellt ebenfalls eine häufig verwendete Klasse von Antidepressiva dar, welche die sich durch eine duale Wirkung auf zwei monoaminerge Systeme – Serotonin und Noradrenalin – auszeichnet. Zu den am häufigsten eingesetzten Vertretern dieser Gruppe gehören Venlafaxin, Duloxetin, Desvenlafaxin und Milnacipran (1).

SNRIs kommen ebenfalls primär zur Behandlung der unipolaren Depression zum Einsatz und sind wie SSRIs ein mögliches erstes Mittel der Wahl bei mittelgradig bis schweren depressiven Episoden. Weitere Indikationen sind Angststörungen, soziale Phobie sowie chronische Schmerzsyndrome (38).

SNRIs hemmen selektiv die Wiederaufnahme von 5-HT und Noradrenalin (NA) aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron, indem sie entsprechenden an den Serotonin- und Noradrenalintransporter binden (SERT und NET).

Noradrenalin ist in erster Linie an der Steuerung von Wachheit, Energie, Aufmerksamkeit und Stressreaktionen beteiligt. Die erhöhte NA-Verfügbarkeit im synaptischen Spalt durch die Hemmung des Noradrenalin-Transporters führt daher zur Steigerung von Antrieb, Konzentration und kognitiver Leistungsfähigkeit (39).

Die Nebenwirkungen der SNRIs sind denen der SSRIs teilweise sehr ähnlich, ergänzt werden sie jedoch durch die zusätzliche noradrenerge Wirkung. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen Übelkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Blutdruckerhöhungen, Schlafstörungen oder Sedierung sowie sexuelle Dysfunktion. SNRI - besonders Venlafaxin - zeigen bei abruptem Absetzen eine

ausgeprägte Absetzsymptomatik, weshalb ein schrittweises Ausschleichen empfohlen wird (1).

### 1.5.3 Trizyklische Antidepressiva

Zu den älteren Substanzklassen für die medikamentöse Therapie der Depression zählen die trizyklischen Antidepressiva (TCA). Sie stellten lange Zeit die Standardtherapie für affektive Störungen dar, wurden jedoch aufgrund ihres ungünstigeren Nebenwirkungsprofils inzwischen weitgehendst von neueren Substanzen wie den SSRI in der First-Line Therapie der unipolaren Depression abgelöst.

Zu den bedeutsamsten Vertretern zählen Amitriptylin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin und Clomipramin.

TCAs entfalten ihre Wirkung durch eine nicht-selektive Wiederaufnahme Hemmung von NA und 5-HT im synaptischen Spalt über die Hemmung von NET und SERT. Die dadurch gesteigerte Verfügbarkeit beider Neurotransmitter im synaptischen Spalt führt zur stimmungsaufhellenden und antriebssteigernden Wirkung. Darüber hinaus blockieren die Trizykla auch verschiedene weitere Rezeptoren in unterschiedlichem Ausmaß was zu folgenden teils unerwünschten Wirkungen führen kann (1):

- Histamin H-1 Rezeptor: Sedierung, Gewichtszunahme
- Muskarinerge M1-Acetylcholinrezeptoren: Anticholinerge Nebenwirkungen
- Adrenerge  $\alpha$ 1-Rezeptoren: orthostatische Hypotension und Schwindel

Durch diese teils unspezifische Rezeptorbindung lassen sich nicht nur ein Teil des klinischen Wirkprofils – zum Beispiel die sedierende Wirkung bei Schlafstörungen – herleiten sondern auch ein Großteil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) erklären. Diese fallen bei den TCAs im Vergleich zu neueren Antidepressiva deutlich ausgeprägter aus und gelten daher als limitierender Faktor für ihre Anwendung (enge therapeutische Breite). Zu den häufigsten UAWs zählen (1):

- Anticholinerge Symptome: Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Harnverhalt

- Kardiovaskuläre Symptome: Überleitungsstörungen / Herzrhythmusstörungen
- Orthostatische Hypotension, Schwindel
- Zentrale Effekte: Sedierung, Konzentrationsstörungen, Delir (v.a bei älteren Patienten)
- Gewichtszunahme
- Hohes Intoxikationsrisiko bei Überdosierung.

#### 1.5.4 Weitere Antidepressiva: Bupropion und Mirtazapin

Neben den klassischen Wirkstoffgruppen der SSRI, SNRI und TCAs kommen in der Behandlung der affektiven Störungen auch sogenannte „atypische Antidepressiva“ zum Einsatz. Diese Substanzen zeichnen sich durch spezifische, teils multimodale Wirkmechanismen aus. Sie kommen insbesondere bei Therapieresistenz, Unverträglichkeit gegenüber klassischer Substanzen oder bei Komorbiditäten wie Schlafstörungen, ausgeprägter Antriebslosigkeit oder sexueller Dysfunktion zum Einsatz.

##### **Bupropion**

Bei Bupropion handelt es sich um einen Noradrenalin – und Dopamin Wiederaufnahmehemmer (SNDR) (1). Dabei unterscheidet er sich vor allem dadurch von anderen Antidepressiva, dass es sich dabei um ein nicht-serotonerges Antidepressivum handelt. Ursprünglich wurde Bupropion als Mittel zur Raucherentwöhnung entwickelt.

Heute zugelassen ist Bupropion für die Behandlung von depressiven Episoden im Rahmen der unipolaren Depression, bei rezidivierenden Depressionen als auch zur Raucherentwöhnung.

Bupropion blockiert selektiv die Wiederaufnahme von NA und Dopamin (DA) durch die Blockade der zugehörigen Noradrenalintransporter (NAT) und Dopamintransporter (DAT) im synaptischen Spalt. Über die dadurch gesteigerte Verfügbarkeit von NA und DA im synaptischen Spalt wirkt es vor allem antriebssteigernd und eignet sich daher besonders zur Behandlung von Depressionen mit starker Antriebslosigkeit oder Müdigkeit. Im Gegensatz zu den SSRI beeinflusst Bupropion die

serotonerge Neurotransmission kaum und zeigt daher auch nicht die damit üblich verbundenen Nebenwirkungen – insbesondere sexuelle Dysfunktion.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören (1):

- Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Mundtrockenheit
- Tachykardie und Hypertonie
- Appetitminderung
- Erhöhtes Krampfisiko bei Dosen >450mg/d oder bei prädisponierenden Faktoren (Epilepsie, Alkoholentzug)
- Unruhe, Nervosität

### **Mirtazapin**

Mirtazapin zählt zur Klasse der  $\alpha$ 2-Adrenorezeptor Antagonisten. Es zeichnet sich durch einen dual-modulierenden, rezeptorbasierten Wirkmechanismus aus. Aufgrund seiner ausgeprägt sedierenden Eigenschaften wird es besonders bei Depressionen mit Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und innerer Unruhe eingesetzt (1).

Indikationen für die Mirtazapin zugelassen ist, sind die Behandlung episodischer und rezidivierender Depressionen und komorbider Schlafstörung bei Depressionen. Aufgrund des geringen kardiovaskulären Risikos und seiner guten Verträglichkeit wird Mirtazapin häufig auch in der Geriatrie eingesetzt (38).

Mirtazapin blockiert zentral präsynaptische  $\alpha$ 2-Adrenorezeptoren, was zur verstärkten Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin führt. Zusätzlich zeigt es eine antagonistische Wirkung an postsynaptischen Serotonin-Rezeptoren (u.a 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> und 5-HT<sub>3</sub>) wodurch einige serotonerge Nebenwirkungen (z.B Übelkeit, Schlafstörungen) abgeschwächt werden und zu einer besseren Verträglichkeit beitragen.

Mirtazapin blockiert außerdem Histamin-H1-Rezeptoren was zu einer ausgeprägt sedierenden Wirkung führt und therapeutisch bei Schlafstörungen genutzt werden kann.

Die typischen Nebenwirkungen umfassen unter anderem Sedierung, insbesondere bei Behandlungsbeginn, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme, Mundtrockenheit sowie Schwindel.

## 1.6 Relevante Entzündungsmechanismen in Verbindung mit Depression

Im Rahmen der Inflammationshypothese stellt sich natürlich nicht nur die Frage wie sich antiinflammatorische Effekte von Antidepressiva zeigen sondern auch über welche Mechanismen diese vermittelt werden könnten. Dies ist nicht nur für die Wirkung der Antidepressiva relevant, sondern auch um der genauen Pathophysiologie hinter der Depressionserkrankung weiter auf den Grund gehen zu können.

### 1.6.1 Tryptophan-Kynurenin-Stoffwechsel

Ein wichtiger Signalweg, der im Rahmen der Inflammationshypothese immer wieder diskutiert wird, ist der Kynurenin-Stoffwechsel (7). Die essentielle Aminosäure Tryptophan wird im menschlichen Körper auf zwei Hauptwegen verstoffwechselt. Zum einen ist sie ein wichtiges Substrat für die Serotoninsynthese, zum anderen wird Tryptophan durch die Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO) zu Kynurenin (KYN) oxidiert. KYN kann dann durch aktivierte Mikrogliazellen über eine Zwischenstufe, 3-Hydroxykynurenin (3HK), zu Quinolinsäure (QUINA) umgewandelt werden. Dabei handelt es sich um einen neurotoxischen Metabolit und um einen NMDA-Rezeptor Agonisten. Zum anderen kann KYN in Astrozyten zu Kynureninsäure (KYNA) verstoffwechselt werden, welches neuroprotektive Eigenschaften besitzt. KYNA ist ein NMDA-Rezeptor-Antagonist (40).

Durch die während einer Entzündung freigesetzten proinflammatorischen Zytokine, zum Beispiel IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ , wird die Bildung der IDO verstärkt angeregt (9).

Durch die gesteigerte Aktivität der IDO sinkt auf der einen Seite die Substratverfügbarkeit von Tryptophan für die Serotoninsynthese, was in einer verminderten Serotoninverfügbarkeit im synaptischen Spalt resultiert. Auf der anderen Seite kommt es zu einer Verschiebung zu Gunsten der neurotoxischen Metabolite 3HK und QUINA (41). QUINA induziert Exzitotoxizität durch Agonismus an NMDA-Rezeptoren sowie durch eine erhöhte Ausschüttung von Glutamat aus Neuronen, stimuliert die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), erhöht die Lipidperoxidation im ZNS und stört generell die glutamaterge Neurotransmission. Diese Störungen tragen zur Neuroinflammation und erhöhtem oxidativem Stress bei (42–45).

## 1.6.2 Nuclear factor - $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)

Bei NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) handelt es sich um eine Familie von induzierbaren Transkriptionsfaktoren, bestehend aus 5 Untereinheiten: NF- $\kappa$ B1(p50), NF- $\kappa$ B2 (p52), RelA (p65), RelB und c-Rel. Diese können jeweils an spezifische Elemente der DNA binden und so die Expression von Genen regulieren, die an Immun- und Entzündungsreaktionen beteiligt sind.

NF- $\kappa$ B liegt normalerweise im Zytoplasma durch Inhibitorproteine (z.B. I $\kappa$ B) gebunden vor (46).

Die Aktivierung von NF- $\kappa$ B kann über zwei Hauptsignalwege erfolgen. Man unterscheidet dabei den kanonischen vom nicht-kanonischen Weg.

Der kanonische NF- $\kappa$ B Signalweg wird durch verschiedene Stimuli aktiviert. Darunter fallen unter anderem proinflammatorische Zytokine (u.a TNF- $\alpha$ , IL-1) und sogenannte mikrobielle Pathogen-assoziierte-molekulare-Muster.

Durch die Aktivierung wird die Phosphorylierung und Degradation der Inhibitorproteine (vor allem I $\kappa$ B $\alpha$ ) von NF- $\kappa$ B ausgelöst. Dadurch können schlussendlich Teile der NF- $\kappa$ B-Familie in den Zellkern translozieren (vor allem p50/RelA- und p50/c-Rel-Dimere) und dort die Expression entzündungsfördernder Gene auslösen. Dies führt beispielsweise unter anderem zur vermehrten Bildung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 oder TNF- $\alpha$  (46).

Der nicht-kanonische Signalweg wird dagegen selektiver aktiviert. Darunter fallen Stimuli durch bestimmte Untergruppen der TNF-Rezeptorfamilien (zum Beispiel LT $\beta$ R, CD40 oder RANK). Bei diesem Signalweg spielt im weiteren die NF- $\kappa$ -induzierende Kinase (KIN) eine wesentliche Rolle. Diese wandelt den Vorläufer p100 zu p52 um, wodurch es im weiteren zur Translokation von p52/RelB in den Zellkern kommt. Dies führt dann wiederum zur vermehrten Expression proinflammatorischen Gene (46).

Ein weiterer Effekt der die Aktivierung von NF- $\kappa$ B nach sich zieht, ist unter anderem auch die Expression von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Entzündungsmediatoren in verschiedenen Zellen des angeborenen Immunsystems wie Makrophagen und dendritischen Zellen.

Die Aktivierung von NF- $\kappa$ B fördert zudem die Differenzierung der Makrophagen hin zum proinflammatorischen M1-Phänotyp, welche wiederum ihrerseits vermehrt proinflammatorische Zytokine produzieren (46).

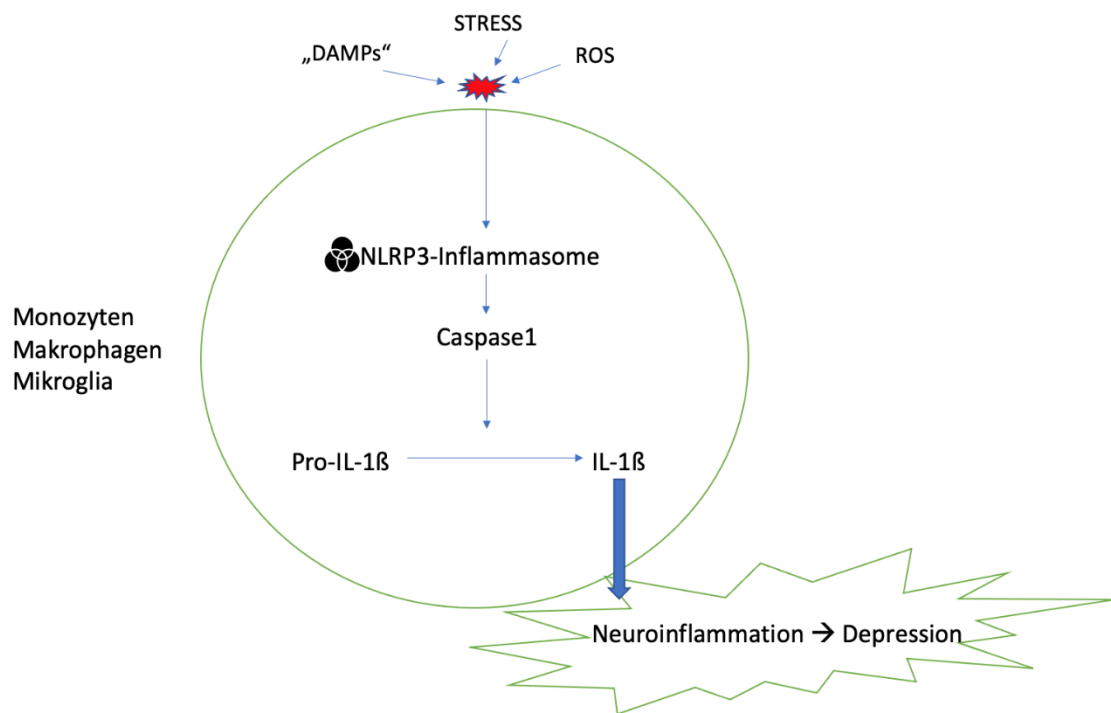
Für die adaptive Immunantwort spielt NF- $\kappa$ B ebenfalls eine wichtige Rolle. Es fördert zum Beispiel die Aktivierung und Differenzierung von inflammatorischen T-Zellen (46).

Die Aktivierung von NF- $\kappa$ B spielt damit eine Schlüsselrolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Entzündungen.

### **1.6.3 NLRP3-Inflammasom-Komplex**

Bei Inflammasomen handelt es sich im Allgemeinen um zytosolische Rezeptoren des angeborenen Immunsystems.

Das NLRP3-Inflammasom ist ein Multiproteinkomplex, bestehend aus dem Nodlike-Rezeptor Protein 3 (NLRP3), einem Adaptorprotein (ASC) und dem Vorläufer der Procaspase 1 (47). Die Aktivierung des NLRP3-Inflammasomes kann durch eine Vielzahl an Stimuli erfolgen, wobei die genauen Mechanismen zum Teil noch ungeklärt bleiben. Unter diese Stimuli fallen unter anderem reaktive Sauerstoffspezies (ROS), „Damage-associated-molecular patterns“ (DAMPs) als auch Folgen von psychosozialen Stressoren (40). Die Stimulierung von NLRP3 führt weiter zur Ausreifung der Caspase 1 (Casp-1) was wiederum zur Bildung von IL-1 $\beta$  und IL-18 führt. Diese Zytokine sind dann in der Lage über neuronale oder humorale Routen ins Gehirn zu gelangen. Außerdem induziert die Caspase eine Spaltung von Glukokortikoidrezeptoren, was zu einer Glukokortikoidresistenz beiträgt (48).



**Abbildung 1: Vereinfachte beispielhafte Darstellung des Signalweges über das NLRP3-Inflammasom nach (49).**

Abkürzungen: DAMPs = Damage associated molecular patterns; ROS = reactive oxygen species.

#### 1.6.4 Stickstoffmonoxid (NO)

Ein wichtiges Molekül, welches bei vielen Studien zu antiinflammatorischen Effekten von Antidepressiva erwähnt wird ist Stickstoffmonoxid (NO).

Bei NO handelt es sich um das kleinste bekannte, bioaktive Molekül welches durch viele Zellen produziert werden kann. Es wird durch die Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) gebildet und spielt eine wichtige Rolle bei der Neurotransmission, Gefäßfunktion, Wirtsabwehr als auch der Immunregulation.

Die induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) kann von verschiedenen Zellen produziert werden - beispielsweise ausgelöst durch Zytokinsignale (49).

Eine vermehrte iNOS-Produktion führt so konsekutiv zu vermehrter Bildung von NO, welches zwar auch eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Pathogenen und der Regulation der Immunantwort spielt, jedoch unter- oder überreguliert auch gewebsschädigend und entzündungsstimulierend wirken kann. Die vermehrte

Produktion von NO beeinflusst zudem die Aktivierung und Polarisierung der Makrophagen hin zum proinflammatorischen M1-Phänotyp (46).

## 2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche im Sinne eines narrativen Reviews, welche auf Fachliteratur und Publikationen aus der Online-Datenbank PubMed basiert. Die Recherche der Literatur bezieht sich auf die Jahre 2015-2024 und hatte zum Ziel antiinflammatorische Effekte der gängigsten Antidepressiva - darunter SSRI, SNRI , Bupropion sowie Mirtazapin – zu untersuchen. Bei der Auswahl der Publikationen wurde der Fokus auf rezentere Studien gelegt, jedoch wurden bei einzelnen Wirkstoffen zur besseren Vergleichbarkeit und Veranschaulichung vereinzelt Studien aus früheren Jahren (2011-2015) mit eingeschlossen. Zudem wurde der Fokus vor allem auf Studien gelegt, welche speziell antiinflammatorische Effekte der Substanzen in Verbindung mit Depression oder depressivem Verhalten untersuchen. Es wurden sowohl präklinische als auch klinische Studien miteingeschlossen. Suchbegriffe die verwendet wurden umfassten dabei unter anderem „Fluoxetin“, „Escitalopram“, „Sertralin“, „Venlafaxin“, „Bupropion“, „Mirtazapin“, „SSRI“, „SNRI“ in Verbindung mit „Depression“, „Inflammation“, „Anti-depressants“, „Neuroinflammation“, „Antiinflammatory properties“, „Cytokine“.

## 3 Antiinflammatorische Effekte von Antidepressiva

### 3.1 Präklinische Resultate

#### 3.1.1 SSRI – Fluoxetin

##### **Ghosh et al. 2020 - Senkung proinflammatorischer Zytokine im Hippocampus nach LPS-Stimulation durch Modulation von NF- $\kappa$ B und Mikroglia**

Ghosh et al. 2020 (50) konnten in Ihrer Studie am Tiermodell mit Mäusen antiinflammatorische Effekte von Fluoxetin mit Bezug auf die Konzentration proinflammatorischer Zytokine im Hippocampus nachweisen.

Dazu wurden bei den Versuchstieren mittels Lipopolysaccharid (LPS) - Administration zunächst depressives Verhalten induziert und parallel in der Versuchsgruppe mit Fluoxetin behandelt.

Bei den Tieren aus der LPS-Gruppe mit induzierten depressiven Verhaltensänderungen wurden signifikant erhöhte Spiegel von den proinflammatorischen Zytokinen IL-6 und TNF- $\alpha$  im Hippocampus nachgewiesen. Parallel dazu waren die Spiegel von antiinflammatorischem IL-4 und IL-10 erniedrigt.

In der Gruppe mit Fluoxetin-Behandlung sank dabei im Vergleich die Konzentration von IL-6 und TNF- $\alpha$  nahezu auf das Niveau der Kontrollgruppe.

Außerdem zeigte sich, dass die Konzentration von IL-10 und IL-4 im Hippocampus durch die Fluoxetin Behandlung gesteigert werden konnten, was auf eine Erhöhung der antiinflammatorischen Abwehr hindeutet (50).

Bei der Gruppe mit LPS induziertem depressivem Verhalten wurde zudem eine stark erhöhte CD11b Aggregation im Hippocampus festgestellt, was für erhöhte Mikroglia Aktivität im Hippocampus spricht. Erhöhte Mikroglia Aktivierung wird bei der Pathogenese der Depression im Rahmen der Inflammationshypothese als einer der beteiligten Parameter gesehen, wie es durch periphere Inflammation fortgeleitet zur Neuroinflammation im Gehirn kommen kann.

Des Weiteren wurde mittels Western Blot eine erhöhte Expression von CD45 und der Mac-1/CD206-Ratio bei der LPS-Gruppe nachgewiesen. Eine erhöhte Expression von CD45 spricht für einen erhöhten Aktivierungszustand der Mikroglia im Rahmen neuroinflammatorischer Prozesse und bei Mac-1 handelt es sich unter

anderem um einen Marker für proinflammatorisch aktivierte Zellen – vor allem von M1-Makrophagen.

CD206 ist ein M2-Makrophagen spezifischer Marker für die Aktivierung der antiinflammatorischen Antwort. Die erhöhte Ratio und die erhöhte CD45 Expression interpretierten die Autoren als einen Hinweis für das Vorliegen von Entzündung im Gewebe.

In Verbindung damit zeigte die Fluoxetin-Gruppe eine deutliche Besserung der Mac-1/CD206-Ratio, eine Umkehr des proinflammatorischen Status im Hippocampus als auch daraus resultierend eine Umkehr des inflammatorischen Shifts der Mikroglia. Auch auf die Konzentration der p65-Unterheit von NF- $\kappa$ B im Hippocampus hatte die Behandlung mit Fluoxetin einen Einfluss. Die Aktivierung des NF- $\kappa$ B Signalweges wird durch die Proteinkinase B (AKT) / Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) vermittelt. Die Autor\*innen wiesen eine verminderte Aktivierung des AKT/PI3K Signalweges im Hippocampus der Versuchstiere unter Fluoxetinbehandlung nach. Diese indirekt verminderte Aktivierung des NF- $\kappa$ B Signalweges interpretierten die Autoren als antiinflammatorische Wirkung von Fluoxetin (50).

### **Liu et al. 2011 - Reduktion der Mikrogliaktivität und NF- $\kappa$ B Expression**

In dieser Studie wurde die antiinflammatorische Wirkung von Fluoxetin auf durch LPS stimulierte Mikroglia untersucht.

Durch die LPS Stimulation kam es zu einer deutlich erhöhten Expression von CD11b, einem Marker für die Aktivierung der Mikroglia. Durch die anschließende Behandlung mit Fluoxetin konnte die Expression von CD11b und damit die Aktivierung der Mikroglia signifikant reduziert werden.

Ebenfalls zeigten sich signifikant erhöhte IL-6 und TNF- $\alpha$  Konzentrationen durch die LPS Stimulation. Durch die Behandlung mit Fluoxetin, konnten die Konzentrationen beider proinflammatorischer Zytokine, dosisabhängig, signifikant gesenkt werden. Dabei zeigte sich der Effekt von Fluoxetin sowohl auf Ebene der mRNA als auch auf Proteinebene.

Weiter wiesen die Autoren eine deutlich erhöhte iNOs mRNA Expression und damit konsekutiv verbunden eine erhöhte Produktion von NO durch die LPS-Stimulation

nach. Auch hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der NO-Proteinkonzentration als auch iNOS mRNA Spiegel durch Fluoxetin.

Fluoxetin konnte zudem die Phosphorylierung der p38-MAPKs blockieren, zeigte jedoch keinen Einfluss auf die Phosphorylierung anderer MAPKs.

Ein weiteres Resultat bezogen auf die antiinflammatorische Wirkung von Fluoxetin zeigte sich anhand des NF- $\kappa$ B Signalwegs. Durch LPS kam es zu einer erhöhten nukleären Transkription von NF- $\kappa$ B. Durch Fluoxetin konnte sowohl die Aktivität von NF- $\kappa$ B als auch die Expression der durch NF- $\kappa$ B bedingten proinflammatorischen Gene reduziert werden (51).

### **Du et al. 2016 – Hemmung des Inflammasoms**

Du et al. (52) nutzten ein Tiermodell bei dem die Mäuse chronisch milden Stress ausgesetzt wurden, um depressives Verhalten zu erzeugen und kultivierten zusätzlich primäre Makrophagen und Mikroglia um die Effekte von Fluoxetin auf das NLRP3 Inflammasom genauer zu untersuchen.

Die dem Stress ausgesetzten Mäuse mit depressivem Verhalten zeigten im Versuch eine deutlich erhöhte NLRP3 Expression, eine erhöhte Spaltungsaktivität der Caspase 1 und eine damit verbundene deutlich erhöhte Produktion des proinflammatorischen IL-1 $\beta$  im Hippocampus (52).

Sowohl *in vivo* als auch *in vitro* konnten die Autoren zeigen, dass Fluoxetin die Aktivierung des NLRP3 Inflammasoms signifikant unterdrücken konnte.

Sie untersuchten durch welchen Mechanismus Fluoxetin diese Aktivierung womöglich blockieren könnte. Dabei hat sich gezeigt, dass Fluoxetin sowohl die Aktivierung der Caspase-1 und die Ausreifung von IL-1 $\beta$  als Reaktion auf Aktivatoren des NLRP3 Inflammasoms wie Adenosintriphosphat (ATP) unterdrückt, als auch die ROS - Produktion reduziert, in weiterer Folge die Phosphorylierung der Proteinkinase R (PKR) abschwächt und damit die Interaktion zwischen der Proteinkinase und NLRP3 verhindert, was wiederum die Aktivierung des Inflammasoms unterdrückt. (52)

Auch *in vivo* konnte Fluoxetin über die Reduktion von ROS die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms und die IL-1 $\beta$  Konzentration signifikant senken.

### **Liu et al. 2017 - Reduktion proinflammatorischer Zytokine durch Modulation von NF- $\kappa$ B und des NLRP3-Inflammasoms**

In dieser Studie (53) wurde anhand eines Mausmodells zunächst depressives Verhalten mittels chronisch unvorhersehbarem milden Stress (CUMS) induziert und anschließend mit Fluoxetin behandelt.

Bei den Versuchstieren wurden nach der Induktion des depressiven Verhaltens signifikant erhöhte IL-6, IL-1 $\beta$  als auch eine erhöhte TNF- $\alpha$  Expression im präfrontalen Kortex nachgewiesen. Ebenso signifikant erhöht waren die Mikroglia-Aktivierung, NF- $\kappa$ B Aktivität und Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms im präfrontalen Kortex. Durch die vierwöchige Behandlung mit Fluoxetin konnten alle 3 proinflammatorischen Zytokinkonzentrationen (IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$ ) signifikant gesenkt werden. Die Senkung der IL-1 $\beta$  Konzentration konnte dabei auf die Blockade des NLRP3 Inflammasoms zurückgeführt werden.

Auch zeigte sich durch Fluoxetin eine Reduktion der Aktivierung der Mikroglia anhand verminderter mRNA Expression von CD11b im Präfrontalen Kortex.

Auch auf NF- $\kappa$ B lies sich ein Effekt nachweisen. Im Präfrontalen Kortex lies sich die die Konzentration von NF- $\kappa$ B sowie das Verhältnis von p-NF- $\kappa$ B zu NF- $\kappa$ B signifikant senken.

Die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms und damit konsekutiv die Aktivität der Caspase-1 ließen sich durch Fluoxetin signifikant senken. Dies zeigt sich unter anderem auch an der wie bereits zu Anfang erwähnten Reduktion der IL-1 $\beta$  Spiegels (53).

Zusammenfassend zeigt Fluoxetin in dieser Studie umfassende antiinflammatorische sowie neuroprotektive Wirkung, welche zur Linderung der durch CUMS herbeigeführten depressiven Symptomatik führten. Dabei hervorzuhebende Mechanismen sind die Reduktion proinflammatorischer Zytokine verminderte Aktivierung der Mikroglia, die Modulation des NF- $\kappa$ B Signalweges sowie des NLRP3 Inflammasoms (53).

### **Peric et al. 2017 - Neuroprotektive Wirkung durch Erhöhung Glutathion-abhängiger Abwehrmechanismen**

Peric et al (54) untersuchten in ihrer Studie den Effekt von Fluoxetin auf den Glutathion abhängigen Teil des Immunsystems anhand der Protein Expression und/oder Aktivität der Glutathion Konzentration (GSH), der Glutathion Peroxidase (GPx), Glutathion Reduktase (GLR) und der Glutathion S-Transferase (GST) als auch anhand der Catalase (CAT).

Die antiinflammatorische Wirkung untersuchten sie unter anderem an den Konzentrationen von IL-1 $\beta$ , IL-6 sowie die über die Aktivierung von Nf- $\kappa$ B im Rahmen von induziertem depressivem Verhalten durch chronisch-soziale Isolation (CSIS). Nachweisen konnten die Autoren, dass die Behandlung mit Fluoxetin die NF- $\kappa$ B Aktivierung reduziert und in weiterer Folge die damit verbundene Expression proinflammatorischer Zytokine im Hippocampus der Mäuse verhindert.

Einen Einfluss von Fluoxetin auf die die GSH abhängigen Abwehrmechanismen zeigte sich durch eine erhöhte Aktivität von GPx, GLR und GST im Hippocampus der Versuchstiere, was als möglicher neuroprotektiver Effekt eingeordnet wurde (54).

Studie / Autor	Studiendesign	Verhaltenstests	Antiinflammatorische Effekte
Ghosh et al. 2020	LPS-Injektionen (Maus) (i.p, 2x wöchentlich über 3 Wochen, 100µg/kg)  Fluoxetin: 20 mg/kg/d i.p für 3 Wochen nach Induktion	FST ✓ TSP ✓ SPT ✓	<u>Hippocampus:</u> IL-6 ↓ TNFα ↓ IL-4 ↑ IL-10 ↑ Mac-1/CD206 ↓
Peric et al. 2017	CSIS über 6 Wochen (Ratte)  Fluoxetin: 15 mg/kg/d i.p für 3 Wochen nach Induktion	SPT ✓ MBT ✓	<u>Hippocampus:</u> Enzymaktivität von GSH , GPx, GLR, AST & CAT  IL1-β & IL-6 ↓  NF-κB – Aktivierung ↓
Liu et al. 2017	CUMS über 4 Wochen (Maus)  Fluoxetin: 20 mg/kg/d p.o für 4 Wochen nach Induktion	FST ✓ TSP ✓ SPT ✓	<u>Präfrontaler Kortex:</u> CD11b ↓ NLPR3 Inflammasome ↓ mRNA IL-1β ↓ (+ Proteinkonz. im Serum) mRNA IL-6 ↓ mRNA TNFα ↓
Du et al. 2016	CUMS über 4 Wochen (Maus)  Fluoxetin: 10 mg/kg/d i.p für 4 Wochen nach Induktion	FST ✓ TSP ✓ SPT ✓	<u>Hippocampus:</u> IL-1β ↓ (+ Serum) NLPR3 Inflammasom ↓ ROS ↓ PKR ↓

**Tabelle 1: Übersicht über Studiendesign und Resultate für präklinische *in vivo* Studien für Fluoxetin**

Erklärung: Wenn nicht anders angegeben handelt es sich bei den antiinflammatorischen Effekten um gemessene Proteinkonzentrationen.

Abkürzungen: GSH = Glutation ; GPx = Glutationperoxidase ; GLR = Glutationreduktase ; AST = Glutatione S-Transferase ; CAT = Catalase ; LPS = Lipopolysaccharid ; CSIS = chronic social isolation ; CUMS = chronic mild unpredictable stress; FST = forced swimming test ; TST = tail suspension test ; SPT = sucrose preference test ; MBT = marble burying test. „✓“= Verbesserung des Testverhaltens, „-“ = kein Effekt/keine Verbesserung.

### 3.1.2 SSRI – Escitalopram

#### **Bah et al. 2011 - Einfluss auf pro- und anti-inflammatorische Zytokinkonzentrationen im Myokardinfarktmodell**

In einer bereits älteren Studie untersuchten die Autoren die Beziehung zwischen der Konzentration der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6 und der Behandlung mit Escitalopram an Mäusen. Um depressionsähnliches Verhalten bei den Versuchstieren hervorzurufen, nutzen die Autoren ein Herzinfarkt-Modell (Tabelle 2).

Dabei konnten Sie damals schon zeigen, dass die IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  Konzentrationen durch die Behandlung mit Escitalopram gesenkt werden konnten. Analog dazu besserte sich das zuvor herbeigeführte depressive Verhalten. Die IL-6 Spiegel zeigten hier keine signifikanten Veränderungen sowohl bei der Kontrollgruppe als auch der Behandlungsgruppe mit Escitalopram. Auch zeigte sich, dass Escitalopram zudem die antiinflammatorische Abwehr durch Erhöhung der IL-10 Konzentration verbesserte (55).

#### **Benatti et al. 2018 - Reduktion proinflammatorischer Zytokine nach chronischem Stress**

In einem Stress basierten Modell für Depression untersuchten die Autoren (56) die molekularen Veränderungen durch eine siebentägige Escitalopram-Behandlung an Ratten. Dabei wurden insbesondere die molekularen Veränderungen durch Escitalopram auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHA) sowie auf die Expression pro- und antiinflammatorische Zytokine untersucht. Die Versuchstiere konnten nach der Behandlung durch Escitalopram anhand ihres Verhaltens in eine Responder und eine Non-Responder Gruppe eingeteilt werden. Es gab eine nicht-gestresste Kontrollgruppe sowie eine Stress-Kontrollgruppe die jedoch statt Escitalopram, NaCl 0,9% erhielten. Übersicht über Studiendesign und Ergebnisse siehe Tabelle 2.

Die Tiere in der Kontrollgruppe die Stress ausgesetzt waren, zeigten allesamt eine erhöhte Expression von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  im Hypothalamus (56). Diese Werte normalisierten sich in der Gruppe der Responder nach der Behandlung durch Escitalopram. Zudem zeigten beide Versuchsgruppen unabhängig vom Therapieerfolg

eine signifikant reduzierte mRNA Expression von IL-6 im Hypothalamus, jedoch zeigte sich in keiner Gruppe eine Veränderungen in den IL-6 Protein Konzentrationen. Die Disintegrin und Metalloproteinase (ADAM) – Familie ist an der Bildung des löslichen IL-6 Rezeptors beteiligt, welcher wiederum eine wichtige Rolle in der Vermittlung der Neuroinflammation durch Astrozyten und die Mikroglia spielt. Die Autoren konnten unabhängig vom Therapieerfolg, sowohl bei Respondern als auch Non-Respondern, eine Verminderung der ADAM17 mRNA im Hypothalamus durch die Escitalopram Behandlung nachweisen (56).

Die CXCL2 Konzentrationen (Analoge Wirkung zu menschlichen CXCL8; entspricht IL-8) zeigten sich ebenfalls bei den Respondern als auch Non-Respondern reduziert. Weder Stress noch Escitaloprambehandlung zeigten zudem einen signifikanten Effekt auf IFN- $\gamma$  und IL-18. Auch auf die antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10 konnte in keiner der Gruppen eine signifikante Veränderung nachgewiesen werden.

Veränderungen in der HHA konnte wiederum nur bei der Responder-Gruppe nachgewiesen werden. CRH, seine dazugehörigen Hauptrezeptoren CRHR1 und CRHR2 im Hypothalamus sowie die Corticosterone-Level im Serum waren in der Respondergruppe signifikant reduziert (56).

### **Tomaz et al. 2020 - Verhinderung proinflammatorischer Veränderungen im Gehirn von Mäusen**

Tomaz et al. behandelten Mäuse mit verschiedenen Antidepressiva, insbesondere Escitalopram, über einen Zeitraum von zehn Tagen. Anschließend induzierten sie depressives Verhalten bei den Versuchstieren durch die Administration von LPS eine Stunde nach der letzten Antidepressivagabe. Dabei untersuchten sie gezielt die Konzentrationen der unterschiedlichen proinflammatorischen Zytokine in bestimmten Hirnregionen (Präfrontaler Kortex, Hippocampus, Hypothalamus und Striatum). Dabei zeigte die mit Escitalopram behandelte Gruppe, dass ein Anstieg von IL-1 $\beta$  im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen untersuchten Gehirnregionen bis auf das Striatum wirksam verhindert werden konnte. Auf die IL-6 Konzentration hatte die Vorbehandlung mit Escitalopram keinen Einfluss (57).

Bei der Kontrollgruppe zeigten sich zudem erhöhte IFN- $\gamma$  Werte im Präfrontaler Kortex, Hippocampus und Hypothalamus. Diese konnten bei der Escitalopram-Gruppe

nicht mehr nachgewiesen werden. Ebenfalls konnte ein TNF- $\alpha$  Anstieg im Hippocampus, nicht jedoch im Hypothalamus, durch Escitalopram im Vergleich zur Kontrollgruppe verhindert werden.

Weiter stellten die Autoren eine signifikant erhöhte Expression der NF- $\kappa$ B p65-Untereinheit in allen hippocampalen Arealen bei der mit LPS behandelten Kontrollgruppe fest. Daher untersuchten sie dies auch bei den Versuchsgruppen. Hier zeigten sich jedoch keine Expressionsunterschiede in der Escitalopram-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (57).

Amitriptylin, ein trizyklisches Antidepressivum, wurde in dieser Studie ebenfalls getestet und zeigte ähnliche Effekte wie Escitalopram in der Verhinderung von depressionsartigem Verhalten als auch in Bezug auf die Konzentration proinflammatorischer Zytokine in den untersuchten Gehirnregionen.

Studie / Autor	Studiendesign	Verhaltenstests	Antiinflammatorische Effekte
Bah et al. 2011	Myokardinfarkt mittels Verschluss der linksanterioren Herzerterie mit anschließender Reperfusion  Escitalopram: 10 mg/kg/d i.p für 2 Wochen nach Myokardinfarkt	SPT ✓ FST ✓	<u>Plasma:</u> IL-1 $\beta$ ↓ IL-6 – TNF $\alpha$ ↓ PGE2 ↓
Tomaz et al. 2020	LPS-Administration i.p 0,83mg/kg  Escitalopram: 10 mg/kg/d p.o für 10 Tage vor LPS	OFT – SP ✓ FST ✓ SPT –	<u>Hypothalamus / Hippocampus:</u> IL-1 $\beta$ ↓ IL-6 – TNF- $\alpha$ ↓ (nur Hippocampus) IFN- $\gamma$ ↓
Benatti et al. 2018	Akuter Stress  Escitalopram: 10 mg/kg/d i.p für 7 Tage nach Induktion.	CED ✓ (bei 50% der Tiere = Responder)	<u>mRNA – Expression im Hypothalamus:</u> IL-6 ↓ IL-1 $\beta$ & TNF- $\alpha$ ↓ IL-4 & IL-10 – IFN- $\gamma$ & IL-18 – CXCL 2 ↓ ADAM17 ↓  HHA: CRH ↓ (mRNA) Corticosterone ↓ (Serum)

**Tabelle 2: Übersicht Studiendesign und Resultate für in vivo-Studien im Mausmodell für Escitalopram**

Erklärung: Wenn nicht anders angegeben handelt es sich bei den antiinflammatorischen Effekten um gemessene Proteinkonzentrationen.

Abkürzungen: FST = forced swimming test ; TST = tail suspension test ; SPT = Sucrose preference test ; OFT = open field test; SP = Splash test; CED = Chronic escape deficit. „✓“ = Verbesserung des Testverhaltens, „–“ = kein Effekt / keine Verbesserung durch Antidepressivum

### 3.1.3 SSRI – Sertralin

#### **Tynan et al. (2012) - Senkung von TNF- $\alpha$ und NO nach Mikroglia stimulation durch LPS**

Diese *in vitro* Studie (58) untersuchte die antiinflammatorischen Effekte verschiedener Antidepressiva auf LPS-stimulierte Mikroglia Zellen. Unter den untersuchten Wirkstoffen befand sich unter anderem Sertralin. Die Autoren kultivierten BV2-Mikrogliazelllinien und stimulierten diese mit LPS um eine Entzündungsreaktion hervorzurufen. Anschließend wurden die Zellen mit den Antidepressiva in verschiedenen Dosierungen behandelt, wobei TNF- $\alpha$  und NO als Entzündungsmarker herangezogen wurden. Es wurden 2 Messzeitpunkte definiert nach 4h und 24h TNF- $\alpha$  sowie nach 24h die NO-Konzentration. Des Weiteren wurde untersucht, ob die antiinflammatorischen Effekte möglicherweise über  $\beta$ -Adrenorezeptoren oder den cAMP Signalweg vermittelt werden könnten. Hierfür wurden die jeweiligen Signalwege blockiert und der Effekt auf die TNF- $\alpha$  Produktion gemessen (58).

Unter allen getesteten SSRIs zeigte Sertralin die stärkste antiinflammatorische Wirkung, gemessen anhand der niedrigsten IC50 (halbmaximale inhibitorische Konzentration) für die Hemmung der TNF- $\alpha$  Produktion. Bereits zum ersten Messzeitpunkt nach 4h zeigte Sertralin eine ausgeprägte Reduktion der TNF- $\alpha$  Produktion, welche sich jedoch dosisabhängig zeigte und damit eine Konzentrationsabhängigkeit offenbarte. Diesbezüglich konnte in niedrigeren Dosierungen eine leichte proinflammatorische Wirkung anhand eines TNF- $\alpha$  Anstiegs nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte die Behandlung mit Sertralin eine signifikante Reduktion der NO-Produktion nach 24h. Die Autoren konnten zeigen, dass ein Teil der Wirkung über den cAMP/PKA-Signalweg vermittelt wird und dass durch dessen Blockade die entzündlichen Effekte, gemessen an der TNF- $\alpha$  Konzentration, umgekehrt werden konnten (58).

### **Lu et al. (2019) - NF- $\kappa$ B Blockade durch Phosphorylierung von I $\kappa$ B und Hemmung der Mikroglia**

Am etablierten CUMS-basierten Modell für Depression mit Mäusen untersuchten Lu et al. (59) *in vivo* über welche Mechanismen Sertralin seine antinflammatorische Wirkung entfaltet. Im Weiteren wurden die Mechanismen gezielt *in vitro* anhand von TNF- $\alpha$  induzierten BV2 – Mikrogliazellen untersucht.

*In vivo* wurden 2 Versuchsgruppen mit Sertralin in unterschiedlichen Dosierungen behandelt (5 mg/kg und 10 mg/kg p.o). In den CUMS ausgesetzten Tieren zeigten sich TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  sowie iNOs erhöht. Alle 3 inflammatorischen Marker konnten durch die Behandlung mit Sertralin in einer dosisabhängigen Beziehung sowohl im Gehirn als auch im Serum der Mäuse reduziert werden. Um im Weiteren nachzuweisen, dass CUMS den NF- $\kappa$ B Signalweg aktiviert und um die hemmende Wirkung von Sertralin zu bestätigen, wurde die Expression der Proteinlevel von pNF- $\kappa$ B p65 und pI $\kappa$ B-a im Gehirngewebe der Mäuse gemessen. Die Expression zeigte sich bei den CUMS-Mäusen erhöht. Nach anschließender Behandlung mit Sertralin waren die Proteinlevel von pNF- $\kappa$ B p65 und pI $\kappa$ B-a dosisabhängig reduziert. Beides spricht laut Autoren dafür, dass Sertralin antientzündliche und dadurch antidepressive Wirkung durch Blockade des NF- $\kappa$ B Signalweges ausübt (59).

Die Autoren untersuchten außerdem die Expression von Iba-1, einem Marker für die Aktivierung der Mikroglia um zu beweisen, dass Sertralin die Aktivierung der Mikroglia in den CUMS-Mäusen blockiert. Diese zeigten eine deutliche Erhöhung der Iba-1 Expression im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Beide Versuchsgruppen die mit Sertralin behandelt wurden, zeigten eine dosisabhängige Reduktion der Iba-1 Expression im Gehirngewebe, was einer Verminderung der Mikroglia-Aktivität entspricht (59).

Die CUMS-Mäuse zeigten in diesem Modell ebenfalls erhöhte Leberenzymwerte von AST und ALT. Beide konnten wiederum durch die Behandlung mit Sertralin gesenkt werden. Dies könnte laut Autoren möglicherweise ein Indikator dafür sein, dass Sertralin in der Lage ist Leberentzündungen zu reduzieren.

Zur genaueren Untersuchung der Wirkmechanismen von Sertralin wurden in einem zweiten Experiment *in vitro* BV2-Mikroglia Zellen zunächst mit TNF- $\alpha$  stimuliert.

Anschließend wurden die Zellen in unterschiedlichen Versuchsreihen mit unterschiedlichen Konzentrationen von Sertralin inkubiert. Zum einen konnten Lu et al. gezielt anhand der Iba-1 Konzentration nachweisen, dass Sertralin die TNF- $\alpha$  induzierte Mikroglia Aktivierung blockiert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die TNF- $\alpha$  exponierten Zellen deutlich erhöhte Iba-1 Konzentrationen, wohingegen die mit Sertralin behandelten Zellen eine dosisabhängige Reduktion zeigten. Zum anderen konnten die Autoren nachweisen, dass Sertralin direkt auf extrinsisches TNF- $\alpha$  aber auch auf den zugehörigen Rezeptor TNFR1 wirkt, diesen blockiert und damit die Signalweiterleitung und weitere Produktion von TNF- $\alpha$  blockiert. Außerdem konnten sie nachweisen, dass Sertralin die TNF- $\alpha$  induzierte NF- $\kappa$ B Aktivierung über die Blockade der I $\kappa$ B- $\alpha$  Phosphorylierung und Degradation und die damit verbundene Translokation von NF- $\kappa$ B in den Zellkern verhindert (59).

Es zeigt sich also zusammenfassend, dass Sertralin den NF- $\kappa$ B Signalweg hemmt indem es die Phosphorylierung der I $\kappa$ B- $\alpha$  Einheit blockiert, die TNF- $\alpha$ /TNFR1 Signalübertragung blockiert, die Aktivierung der Mikroglia hemmt und in weiterer Folge die Produktion proinflammatorischer Zytokine verringert (59).

### **Lan et al. 2021 - Hemmung Toxoplasmose gondii induzierter Neuroinflammation via TNFR1/NF- $\kappa$ B**

Die Studie von Lan et al. (60) hatte zum Ziel, die Wirkungen und zugrunde liegenden molekularen Mechanismen von Sertralin auf durch *Toxoplasma gondii* (T. gondii) induziertes depressionsähnliches Verhalten zu untersuchen. Bei T. gondii handelt es sich um einen neurotrophen, protozoischen Parasiten welcher in der Lage ist psychische Veränderungen als auch Verhaltensänderungen zu verursachen (61). Dafür infizierten die Autoren sowohl in einem *in vivo* Modell Mäuse mit T. gondii, als auch in einem *in vitro* Modell Mikrogliazelllinien (BV2-Zellen). Die möglichen zugrundeliegenden molekularen Mechanismen wurden anhand des *in vitro* Modells untersucht. Die infizierten Versuchstiere zeigten in den Verhaltenstests Depressionsähnliches Verhalten. Nach der Behandlung mit Sertralin besserte sich das Verhalten (60).

Die infizierte Kontrollgruppe der BV-2 Zelllinie zeigte deutlich erhöhte Iba-1 Expression als auch signifikant erhöhte Spiegel von IFN- $\gamma$  und TNF $\alpha$  im Vergleich zur nicht

infizierten Kontrollgruppe. Lan et al. konnten nachweisen, dass die Behandlung mit Sertralin die Aktivierung der Mikroglia, gemessen an der Expression von Iba-1, signifikant blockierte und die Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokinen TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  durch die Blockade des TNFR1/NF- $\kappa$ B Signalweges reduziert wurden. Diese beiden Zytokine wiederum spielen eine Rolle bei der Aktivierung derIDO, welche die Tryptophan-Kynurenin-Achse beeinflusst und damit serotonerge Dysfunktion sowie neurotoxische Metabolite begünstigt. Analog dazu zeigten sich auch im Hirngewebe der Mäuse die Iba-1, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  Konzentrationen in der mit Sertralin behandelten Gruppe signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (60).

### **Izumi et al. 2023 - Einfluss auf synaptische Plastizität und Langzeitpotenzierung**

Izumi et al. (62) untersuchten die antiinflammatorischen Eigenschaften der SSRIs Fluvoxamin, Fluoxetin und Sertralin in einem Rattenmodell akuter neuroinflammatorischer Belastung durch LPS. Ziel der Studie war es, zu klären, inwiefern die verwendeten Antidepressiva proinflammatorische Störungen der synaptischen Plastizität und des Lernens verhindern können und welche molekularen Mechanismen dabei beteiligt sind.

Das Studiendesign umfasste *ex vivo* - Experimente an Hippocampusschnitten und *in vivo*-Verhaltensuntersuchungen.

In den *ex-vivo* Versuchen wurde eine akute Entzündungsreaktion durch LPS (1  $\mu$ g/ml, 15 min) ausgelöst, welche typischerweise die Induktion der Langzeitpotenzierung (LTP) blockiert. Die Testsubstanzen (Fluvoxamin, Fluoxetin, Sertralin) wurden in unterschiedlichen Konzentrationen 30 min vor und während der LPS-Exposition appliziert. Zusätzlich kamen ein selektiver Sigma-1-Rezeptor-(S1R)-Agonist (PRE-084) , ein S1R-Antagonist (NE-100) sowie 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer (Finasterid, Dutasterid) zum Einsatz, um die Beteiligung von S1R und der Neurosteroidgenese zu überprüfen (62).

Im *in vivo*-Teil erhielten Ratten Fluvoxamin oder Fluoxetin (je 10mg/kg i.p.) eine Stunde vor LPS-Administration (1mg/kg i.p.) und wurden im One-Trail Inhibitory Avoidance Test auf LPS-bedingte Gedächtnisstörungen untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass Fluvoxamin (1 $\mu$ M *ex vivo*; 10 mg/kg *in vivo*) die LPS-induzierte Blockade der LTP und die Gedächtnisstörung vollständig verhinderte. Dieser Effekt war sowohl S1R-abhängig, als auch abhängig von der Neurosteroid-Synthese. Fluoxetin (wirksam ab 3  $\mu$ M *ex vivo*; 10 mg/kg *in vivo*) zeigte eine vergleichbare Schutzwirkung, jedoch ohne S1R-Beteiligung und ausschließlich über einen neurosteroidabhängigen Mechanismus. Sertralin (1 $\mu$ M) hemmte im Gegensatz dazu bereits in Abwesenheit von LPS die LTP, vermutlich über einen inversen Agonismus am S1R. Die Autoren schlussfolgerten daraus zwei unterschiedliche Wirkprofile innerhalb der Klasse der SSRIs: (1) S1R-abhängige und neurosteroidvermittelte Effekte (Fluvoxamin) sowie (2) rein neurosteroidvermittelte Effekte (Fluoxetin), während Sertralin eine von den anderen SSRIs abweichende, hemmende Wirkung auf die LTP zeigte (62).

Studie / Autor	Studiendesign	Verhaltens-tests	Antiinflammatorische Effekte
Tynan et al. 2012	<u>In-vitro: BV2-Mikrogliazelllinien</u> LPS-Stimulation 10ng/ml  Sertralin-Konzentrationen: 0,1; 1 ; 2,5 ; 5 ; <b>10</b> ; <b>15</b> ; <b>20</b> ; 25; 35; 50; 75; 100 $\mu$ M		TNF- $\alpha$ $\downarrow$ NO $\downarrow$ (signifikant für Dosierung von 10-20 $\mu$ M)
Lu et al. 2019	<u>In-vitro: BV2-Mikrogliazelllinien</u> TNF-Stimulation 10ng/ml  Sertralin-Vorbehandlung: 1 $\mu$ M  <u>In vivo (Mäuse):</u> Induktion durch CUMS  Dosis: 5 oder 10mg/kg/d p.o Zeitraum: 5 Wochen	TST $\checkmark$ FST $\checkmark$	<u>NF-<math>\kappa</math>B: (in vitro + in vivo)</u> pNF- $\kappa$ B p65 $\downarrow$ (in vivo)  I $\kappa$ B- $\alpha$ Phosphorylierung $\downarrow$  TNF/TNFR1-Signaling $\downarrow$  <u>Mikroglia-Marker:</u> (in vivo + in vitro) Iba-1 $\downarrow$  <u>Inflammatorische Marker:</u> (in-vivo) iNOs $\downarrow$ IL-1 $\beta$ $\downarrow$ TNF- $\alpha$ $\downarrow$
Lan et al. 2021	<u>In vitro: BV-2 Mikrogliazelllinien &amp; N2a - Zellen</u>  Infektion mit T. gondii (Typ I)  Sertralin: 0,5 und 2 $\mu$ M  <u>In-Vivo (Mäuse):</u> Akute T. gondii Infektion  Dosis: 10mg/kg/d p.o Zeitraum: 6 Tage	SPF $\checkmark$ TST $\checkmark$ FST $\checkmark$	<u>Mikroglia-Marker:</u> (in vivo + in vitro) Iba-1 $\downarrow$  <u>Proinflammatorische Zytokine:</u> (in vivo + in vitro) TNF- $\alpha$ $\downarrow$ IFN- $\gamma$ $\downarrow$  IDO-Aktivierung $\downarrow$ (in vivo)  <u>NF-<math>\kappa</math>B: (in vivo + in vitro)</u> TNFR1/NF- $\kappa$ B $\downarrow$ - p-I $\kappa$ Ba $\downarrow$ - p-NF- $\kappa$ B p65 $\downarrow$

**Tabelle 3: Übersicht über Studiendesign und Resultate Sertralin**

Abkürzungen: N2a = neuronale Mäusezelle Neuro2a, FST = forced swimming test ; TST = tail suspension test ; SPT = Sucrose preference test ; „ $\checkmark$ “ = Verbesserung des Testverhaltens, „-“ = Verschlechterung / kein Effekt.

### 3.2 SNRI – Venlafaxin und Duloxetin

#### **Trojan et al. (2019) - Effekte chronischer Antidepressivabehandlung auf proinflammatorische Zytokine im Gehirn von Ratten**

In dieser Studie (63) untersuchten die Autoren den Einfluss chronischer Antidepressivabehandlungen auf die Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1 $\beta$  und IL-18) im Hippocampus und frontalen Kortex an einem Depressions-Modell mit Ratten. Im weiteren Verlauf wurden die Wirkung bzw. die Mechanismen der Antidepressiva in Bezug auf die Signalwege rund um das NLRP3 Inflammasom untersucht. Hierfür analysierten die Autoren die Wirkung der verwendeten Antidepressiva auf die Expression der NF-kB p65 Untereinheit, die Konzentration des CCL2-Ligand und seines dazu gehörigen Hauptrezeptors (CCR2) als auch die iNOS-Konzentrationen im Hippocampus und frontalen Kortex. Bei CCL2 handelt es sich um einen proinflammatorisches Chemokin, dass durch Bindung an seinen Hauptrezeptor CCR2 zur Rekrutierung von Monozyten und Makrophagen an Entzündungsorte führt. Dem wird eine wichtige Rolle in der Pathogenese neuroinflammatorischer Erkrankungen zugeschrieben. Im Gehirn spielt CCL2 außerdem eine Rolle bei der Aktivierung der Mikroglia (64).

Die getesteten Antidepressiva umfassten hierbei Venlafaxin, Fluoxetin als auch Tianeptin (63).

Um depressives Verhalten zu erzeugen, wurden in diesem Studienmodell die Mütter der Versuchstiere pränatalem Stress ausgesetzt.

Die pränatal gestresste Kontrollgruppe zeigte deutlich erhöhte Mikroglia Aktivität und signifikant erhöhte Konzentrationen von IL-1 $\beta$  und IL-18 im Hippocampus und frontalem Kortex im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Die Behandlung mit Venlafaxin führte im Hippocampus zur signifikanten Senkung beider inflammatorischer Zytokine, im frontalen Kortex jedoch nur zu einer IL-1 $\beta$  Senkung.

Ebenso konnte Venlafaxin im weiteren Experiment der Autoren die CCL2 – Konzentrationen im Hippocampus normalisieren, welche sich zu Beginn durch den pränatalen Stress hervorgerufen deutlich erhöht zeigten. Auf die Konzentration des

zugehörigen Rezeptors CCR2 im Hippocampus als auch auf beide Parameter im frontalen Kortex zeigte sich keine Wirkung durch die Behandlung mit Venlafaxin (63).

Bei der gestressten Kontrollgruppe konnten weiters erhöhte iNOS-Protein-Expression festgestellt werden, welche Venlafaxin im Hippocampus abschwächen konnte. Die Autoren untersuchten zudem in einem weiteren Teilerperiment, ob die antiinflammatorische Wirkung möglicherweise über TLR4 – vermittelt wird.

Hier zeigte sich jedoch nur eine leichte, statistisch nicht signifikante, Tendenz von Venlafaxin den Parameter abzuschwächen. Auf die Konzentration im Kortex konnte keine Wirkung nachgewiesen werden (63).

Auch in Bezug auf Nf- $\kappa$ B und die Inhibitorprotein I- $\kappa$ B - Konzentration wurde die Wirkung von Venlafaxin im Hippocampus und frontalen Kortex untersucht. Hierfür wurde die Phosphorylierungsrate der p65 Untereinheit von Nf- $\kappa$ B, als auch die Konzentration von I $\kappa$ B als Parameter herangezogen. Die Stress-Gruppe zeigte eine deutlich erhöhte Phosphorylierung der p65 Untereinheit und damit eine deutliche erhöhte Aktivierung des Nf- $\kappa$ B Komplexes im Hippocampus im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Behandlung mit Venlafaxin konnte dabei die Phosphorylierung der p65 Untereinheit im Hippocampus normalisieren, jedoch konnte unter allen getesteten Antidepressiva nur bei Fluoxetin ein Einfluss auf die I- $\kappa$ B Konzentration im Hippocampus nachgewiesen werden. Insgesamt wurde der Effekt auf Nf- $\kappa$ B als gering eingestuft (63).

Zuletzt wurde die Wirkung der Antidepressiva auf den NLRP3-Inflammasom Komplex untersucht. Dabei zeigte die Behandlungsgruppe mit Venlafaxin eine deutliche Normalisierung der NLRP3 - Expression als auch der ASC-Untereinheit, sowie einen signifikante Senkung der Caspase-1 im Hippocampus.

Im Kortex konnte unter allen getesteten Antidepressiva nur Venlafaxin die Erhöhung der NLRP3 – Expression normalisieren, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Caspase-1 (63).

Fluoxetin und Tianeptin waren ebenfalls in der Lage die stressinduzierten proinflammatorischen Veränderungen zu reduzieren. Ähnlich wie Venlafaxin zeigte auch

Tianeptin einen breiten antinflammatorischen Effekt. Die Behandlung mit Tianeptin war zusätzlich in der Lage die IL-1 $\beta$  Konzentration auch im frontalen Kortex sowie die CCR2-Konzentration im Hippocampus und im frontalen Kortex zu reduzieren und die TLR4 Expression im Hippocampus signifikant zu senken. Auf die Phosphorylierung der NF- $\kappa$ B p65 Untereinheit hatte es im Gegensatz zu Venlafaxin hingegen jedoch keine Auswirkungen. Fluoxetin dagegen zeigte eher eine selektivere antiinflammatorische Wirkung. Es führte zur Normalisierung der IL-1 $\beta$  Werte in Hippocampus und frontalem Kortex sowie der IL-18 Konzentration im Hippocampus. Zudem war es ebenfalls in der Lage die TLR4-Expression und die Caspase 1 im Hippocampus zu reduzieren, zeigte jedoch sonst keine weiteren signifikanten Veränderungen der untersuchten Parameter.

### **Nakatani et al. 2022 - Regulation der Mikroglia durch Modulation der AKT/ $\kappa$ B-Achse**

In einer *in-vitro* Studie untersuchten Nakatani et al. (65) die Wirkung verschiedener Antidepressiva auf die Aktivierung von BV-2-Mikrogliazellen nach Stimulation mit LPS. Neben mehreren SSRIs (Fluoxetin, Sertralin, Citalopram, Escitalopram) sowie Vertreterern anderen Substanzklassen (Milnacipran, Venlafaxin, Atomoxetin, Bupropion) stand insbesondere Duloxetin als SNRI im Fokus. Alle Substanzen wurden in einer Konzentration von 10  $\mu$ M getestet. Primärer Endpunkt war die durch LPS-induzierte NO-Produktion, welche ein Marker für die proinflammatorische Mikrogliaaktivierung darstellt.

Die Ergebnisse zeigten, dass Duloxetin die deutlichste Hemmung der NO-Produktion bewirkte. Fluoxetin und Sertralin führten zu moderaten Abnahmen, während Citalopram, Escitalopram, Milnacipran, Atomoxetin und Bupropion keinen signifikanten Effekt zeigten. Von diesen Substanzen verringerte nur Venlafaxin zusätzlich die Zellviabilität. In weiterführenden Experimenten mit Duloxetin konnte eine dosisabhängige Hemmung der NO-Produktion ab 10  $\mu$ M nachgewiesen werden. Parallel dazu reduzierte Duloxetin signifikant die LPS-induzierte Expression der iNOS (65). Hinsichtlich der beteiligten Signalwege zeigte sich, dass Duloxetin weder die COX-2-Expression noch die Phosphorylierung von NF- $\kappa$ B oder MAPKs beeinflusste.

Dagegen wurden sowohl die Proteinexpression von phosphoryliertem I $\kappa$ B $\alpha$  als auch von phosphoryliertem Akt und Gesamt-Akt durch Duloxetin verringert, was auf eine Beteiligung dieser Signalachsen an der Regulation der iNOS hinweist.

Zusammenfassend konnten die Autoren zeigen, dass Duloxetin – im Gegensatz zu den meisten anderen untersuchten Antidepressiva – ausgeprägte antiinflammatorische Effekte in LPS-stimulierten Mikroglia entfaltet. Diese Effekte beruhen insbesondere auf der Hemmung der NO-Produktion und iNOS-Expression sowie auf der Modulation von I $\kappa$ B $\alpha$ - und Akt-Signalwegen (65).

### **3.3 Bupropion**

#### **Rashidian et al. 2020 - Antiinflammatorische Wirkung im Colitis-Modell an Ratten**

In einem Tiermodell an Ratten untersuchten die Autoren die antiinflammatorische Wirkung von Bupropion auf mittels Essigsäure induzierter Colitis. Diese wurde mittels intrarektaler Gabe von 2ml Essigsäure induziert. Mikro- sowie makroskopisch konnten nach erfolgter Induktion Läsionen bei den Versuchstieren nachgewiesen werden. Zudem zeigten sich biochemisch TNF- $\alpha$  und die Myeloperoxidase-Aktivität (MPO) erhöht. Behandelt wurden die Tiere mit oraler Gabe von Dexamethason 2mg/kg/d sowie mit Bupropion in 3 verschiedenen Konzentrationen (20,40 und 160mg/kg/d). Die Gruppen mit Dexamethason und Bupropion-Behandlung in der 160 mg/kg Dosierung zeigten deutliche Verbesserung der Colitis Läsionen. Auch deutlich reduziert war die Expression von Nf- $\kappa$ B sowie TLR4. In weiterer Folge waren TNF- $\alpha$  sowie die MPO-Aktivität reduziert. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Bupropion in ihrem Modell antientzündliche Wirkung über die Unterdrückung von Nf- $\kappa$ B sowie TLR4 ausübt.

Bupropion zeigte diese Effekte nur in der Dosierung mit 160mg/kg/d, was auf ein Dosis-Wirkungs-Beziehung hinweist.

## **Yetkin et al. 2023 - Senkung proinflammatorischer Zytokine über Modulation von Makrophagen**

Um mögliche Mechanismen der antiinflammatorischen Wirkungen von Bupropion auf den Grund zu gehen, kultivierten Yetkin et al. in einer *in vitro* Studie Makrophagenzelllinien mit unterschiedlichen Konzentrationen von Bupropion (1,5,10 und 20 µg/ml) bei gleichzeitiger entzündlicher Stimulation durch LPS. Die Fragestellung dabei zielte vor allem darauf ab, inwiefern Bupropion über die Immunmodulation von Makrophagen antiinflammatorisch wirkt. Als Parameter für den antientzündlichen Effekt wurden anschließend die Spiegel von TNF- $\alpha$ , IL-6, GM-CSF und IL-12p40 mittels ELISA gemessen. Um im Weiteren ihre Haupthypothese zu untersuchen, dass Bupropion die antientzündlichen Eigenschaften über die Regulation von Makrophagen und eine damit verbundene Unterdrückung der Entzündung ausübt, wurden die beiden intrazellulären Signalwege p38 und PI3K analysiert.

Die Autoren konnten nachweisen, dass die Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine in den mit Bupropion behandelten Kulturen signifikant gesenkt wurde. Besonders bei den höheren Konzentrationen (10 und 20 µg/ml) zeigte sich dieser Effekt signifikant, was auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung hinweisen könnte.

Um den möglicherweise zugrundeliegenden Wirkmechanismus zu analysieren, wurden dann die intrazellulären Konzentrationen von phosphoryliertem p38 und phosphoryliertem PI3K mittels Durchflusszytometrie gemessen. Zusammenfassend deuteten die Ergebnisse der Autoren darauf hin, dass Bupropion seine antiinflammatorische Wirkung durch Regulation der Makrophagen über Interaktion mit dem intrazellulären p38-Signalweg ausübt, jedoch unabhängig vom PI3K Signalweg agiert.

### 3.4 Klinische Resultate

Auch in mehreren klinischen Studien wurde untersucht, wie Antidepressiva möglicherweise antiinflammatorische Effekte entfalten können.

Für Sertralin zeigte sich in einer placebokontrollierten Studie von Brunoni et al. (66), dass die Konzentration mehrerer Zytokine (unter anderem IL-2, IL-6 und TNF- $\alpha$ ) über den Behandlungszeitraum abnahmen. Dieser Effekt zeigte sich jedoch auch in der Placebogruppe, sodass keine spezifische antiinflammatorische Wirkung des Antidepressivums nachgewiesen werden konnte. Vor Beginn der Studie wurde bei den eingeschlossenen Patient\*innen alle psychotropen Medikationen abgesetzt und ausgeschlichen, ausgenommen Benzodiazepine. Ebenso blieb in einer weiteren Studie an Patient\*innen mit unipolarer Depression und chronischer Nierenerkrankung ein signifikanter Einfluss von Sertralin auf hsCRP und IL-6 aus (67). Es wurden keine Patient\*innen eingeschlossen welche bereits mit Antidepressiva vorbehandelt waren.

Im Gegensatz dazu zeigten sich nach der Behandlung mit Fluoxetin bei Jugendlichen mit unipolarer Depression eine signifikante Reduktion der Aktivität des NLRP3 Inflammasoms und der Konzentration von IL-1 $\beta$  im Vergleich zu vor der Behandlung. Zudem zeigte sich parallel eine Erhöhung des antiinflammatorischen IL-4, was in der Gesamtheit auf eine entzündungsmodulierende Wirkung hindeutet (68). Auch in einer weiteren Studie wurde die Wirkung von Fluoxetin auf periphere Entzündungsmarker bei Jugendlichen mit unipolarer Depression untersucht (69). Alle eingeschlossenen Patient\*innen erhielten mindestens 3 Wochen vor Studienbeginn keine Antidepressiva-Therapie. Zu Beginn der Behandlung zeigten die Jugendlichen mit Depression signifikant erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine (u.a IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) als auch antiinflammatorischer Zytokine ( IL-4, IL-5, IL-30 ) im Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren konnten zwar zum ersten Messzeitpunkt nach 4 Wochen eine signifikanten Abfall von 6 proinflammatorischen Zytokinen feststellen, diese zeigten sich jedoch zum Endzeitpunkt nach 8 Wochen gleichsam erhöht wie zu Beginn der Behandlung (69).

Auch Venlafaxin zeigte in mehreren Studien eine deutliche Hemmung proinflammatorische Zytokine, insbesondere TNF- $\alpha$ , wobei dieser Effekt zusätzlich mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik korrelierte (70,71). Interessanterweise

zeigte sich Venlafaxin in der Studie von Chen et al. antiinflammatorisch wirksamer als Paroxetin, das teils sogar einen Anstieg proinflammatorischer Zytokine (z.B. IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$ ) zeigte, was auf substanzspezifische Unterschiede hinweist. Eingeschlossen wurden hier nur Patient\*innen welche noch nie Antidepressiva eingenommen hatten oder Patient\*innen bei welchen mindestens einen Monat vor Studienbeginn keine Einnahme eines Antidepressivums oder die einer anderen psychotropen Medikation erfolgte.

Ähnliche antiinflammatorische Effekte für Nortriptylin und Escitalopram konnten Kofod et al. (72) nachweisen. Für Escitalopram zeigte sich eine signifikante Reduktion von TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1 $\beta$ . Dabei zeigte der Rückgang der Entzündungsmarker eine positive Korrelation mit dem Ansprechen auf die Therapie.

Ausschlusskriterium für die Proband\*innen war unter anderem eine aktuell laufende Therapie mit antipsychotischen Medikamenten oder stimmungsstabilisierender Medikation.

Halaris et al. (73) konnten für Escitalopram keine messbaren antiinflammatorischen Effekte in Bezug auf die gemessenen Plasmazytokinspiegel nachweisen. Bei den eingeschlossenen Patient\*innen mit Depressionserkrankung welche bereits zuvor eine antidepressive Therapie erhielten wurde diese mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn ausgeschlossen. Es zeigte sich lediglich eine geringe, nicht-signifikante Tendenz zur Abnahme von TNF- $\alpha$ . Noch zu Beginn der Studie wiesen die Patient\*innen mit unipolarer Depression eine Verschiebung in Richtung der neurotoxischen Metabolite des Kynurenin-Stoffwechsels, im Sinne eines erhöhten 3-Hydroxkynurenin (3HK) und Quinolinsäure (QUIN) sowie eine erniedrigte Kynureninsäure (KYNA) auf. Die 12 wöchige Behandlung mit Escitalopram zeigte hier eine Reduktion der neurotoxischen Metabolite (3HK, QUIN) im Tryptophan-Kynurenin Stoffwechsel und damit eine neuroprotektive Wirkung mit einer günstigen Verschiebung des Kynurenin-Gleichgewichtes in Richtung der KYNA (73).

In einer größeren randomisierten Studie von Syed et al. (74) konnte gezeigt werden, dass sowohl Escitalopram als auch Duloxetin bei therapienaiven Patient\*innen mit unipolarer Depression zu einer Stabilisierung proinflammatorischer Marker (u.a. IL-6, TNF und IL-1 $\beta$ ) bei den klinischen Respondern führte. Gleichzeitig konnte ein Anstieg der antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10, unabhängig vom

Ansprechen der Therapie, dokumentiert werden. Die Aktivität des NLRP3-Inflammasoms blieb unbeeinflusst (74).

Duloxetine zeigte zudem in einer rezenten Studie von Gao et al. (75) bei Patient\*innen mit Depression die vorher nie eine andere antidepressive Medikation erhalten hatten, dass es die Serum-Level von IL-8, IL-12 sowie IFN- $\gamma$  signifikant senken konnte. Auf die Konzentration der anderen untersuchten proinflammatorischen Zytokine, darunter IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 sowie TNF- $\alpha$ , zeigte Duloxetine jedoch keine signifikanten Effekte. Die Werte von IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  zeigten sich zur Baseline im Vergleich zu Gesundenkontrollgruppe signifikant erhöht.

Für atypische Antidepressiva wie Bupropion (76) und Mirtazapin (77) konnte jeweils eine signifikante Reduktion von TNF- $\alpha$  bei Patient\*innen mit unipolarer Depression nachgewiesen werden. Zeitgleich zeigte die Behandlung mit diesen Antidepressiva eine signifikante Erhöhung der Serum-Konzentration des BDNF, was einem neuroprotektiven Effekt gleichzusetzen ist. Bei beiden Studien wurden keine Patient\*innen eingeschlossen welche in den letzten 3 Monaten eine Therapie mit Antidepressiva erhalten hatten.

Eine Wirkstoffkombination von Sertralin mit Mirtazapin und Sertralin mit Desvenlafaxin führte in der Studie von Arockiaraj et al. (78) zu einer signifikanten Reduktion von IL-6 und TNF- $\alpha$ . Zeitgleich zeigten sich die Wirkstoffkombinationen effektiv in der Behandlung der Depression.

Studie	Wirkstoff/ Dosierung/ Studiendesign / Proband*innenanzahl	Inflammatorische Marker	Behandlungseffekt auf Marker im Vergleich zur Baseline	Korrelation mit depressiver Symptomatik
Brunoni et al. 2014	<b>Sertralin: 50 mg/d</b>  RCT, 6 Wochen  n = 18 Sertralin n = 18 Placebo	IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17a, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	Keine Effekte:  Placebogruppe zeigte selbe Reduktionen	Nein
Gregg et al. 2020	<b>Sertralin: 50-200 mg/d</b>  RCT, 12 Wochen n = 102 Sertralin n = 99 Placebo	hsCRP, IL-6, Albumin, Präalbumin	Keine Effekte hsCRP $\uparrow$ : bei Non-Respondern unter Placebo	Ja: hsCRP $\uparrow$ mit schwerer depressiver Symptomatik
Arockiaraj et al. 2023	<b>Sertralin 50 mg/d + Desvenlafaxine 50 mg/d (n=30)</b>  oder  <b>Sertralin 50mg/d + Mirtazapin 30 mg/d (n=30)</b>  Interventionsstudie, open label, 8 Wochen	IL-6 TNF- $\alpha$	Beide Gruppen: IL-6 $\downarrow$ TNF- $\alpha$ $\downarrow$	Nicht untersucht
Guo et al. 2024	<b>Fluoxetin: 10-40 mg/d (n=48)</b>  Interventionsstudie, open label, 6-8 Wochen	RvD1, NLRP3, IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-4	RvD1: $\downarrow$ NLRP 3: $\downarrow$ IL-1 $\beta$ : $\downarrow$ IL-4: $\uparrow$ IL-18: –	Ja: Positiv: IL-1 $\beta$ , IL-18  Negativ: IL-4
Pérez-Sánchez et al. 2018	<b>Fluoxetin: 20 mg/d (n=22)</b>  Interventionsstudie, open label, 8 Wochen	IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ IL-6, IL-12, IL-15 IL-4, IL-5, IL-13, IL-1Ra, IL-10	<u>W4:</u> IFN- $\gamma$ $\downarrow$ , IL-1 $\beta$ $\downarrow$ , TNF- $\alpha$ $\downarrow$ , IL-6 $\downarrow$ , IL-12 $\downarrow$ , IL-15 $\downarrow$  <u>W8:</u> IL-2 $\uparrow$ , IL-4 $\uparrow$ , IL-5 $\uparrow$  IFN- $\gamma$ IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-15 wieder auf Baseline-Niveau	Nein
Gupta et al. 2017	<b>Fluoxetin: 20 mg/d (n=30)</b>  Interventionsstudie, randomisiert, 12 Wochen	BDNF TNF- $\alpha$	BDNF $\uparrow$ TNF- $\alpha$ $\downarrow$	Nicht untersucht

Kofod et al. 2022	<p><b>Escitalopram</b> (n=40)</p> <p>oder</p> <p><b>Nortryptilin</b> (n= 50)</p> <p>(Dosis nicht angegeben)</p> <p>Interventionsstudie, 26 Wochen</p>	TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10	TNF- $\alpha$ $\downarrow$ IL-6 $\downarrow$ IL-1 $\beta$ $\downarrow$	Nein
Halaris et al. 2015	<p><b>Escitalopram:</b> <b>20-40 mg/d</b> <b>(n=30)</b></p> <p>Interventionsstudie, open label, 12 Wochen</p>	<p>hsCRP, TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1</p> <p>IDO-Signalweg: TRP, KYN, KYNA, 3HK, PIC, QUIN</p>	<p>Keine Effekte auf Zytokine</p> <p><u>IDO-Signalweg:</u> 3HK <math>\downarrow</math> (von Woche 8 auf 12) QUIN <math>\downarrow</math> (bis Woche 8, dann Anstieg bis Woche 12) KYNA/QUIN Ratio <math>\uparrow</math> QUIN/TRP &amp; QUIN/3HK-Ratio <math>\downarrow</math> 3HK/KYN-Ratio <math>\downarrow</math></p>	<p>Ja:</p> <p>QUIN/3HK mit HAM-D</p> <p>Kynurenin-Metabolite korrelierten mit Remission</p>
Syed et al. 2018	<p><b>Escitalopram:</b> <b>10-20 mg/d</b> <b>(n=57)</b></p> <p><b>Oder</b></p> <p><b>Duloxetin:</b> <b>30-60 mg/d</b> <b>(n=57)</b></p> <p>RCT, 12 Wochen</p>	<p>IL-6, IL-1<math>\beta</math>, TNF, INF<math>\gamma</math>, IL-17A, IL-12, IL-9, TNF</p> <p>IL-4, IL-5, IL-10, IL-2, IL-13, IL-15, IL1RA</p> <p>ASC, Caspase1, IL-18</p>	<p>Stabilisierung der Zytokinlevel durch beide Wirkstoffe. (IFN-<math>\gamma</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-17A, TNF)</p> <p>Keine Effekte auf NLRP3-Inflammasom (ASC, Caspase1, IL-18)</p>	Nicht untersucht
Yao et al. 2020	<p><b>Escitalopram:</b> <b>23,8 mg/d*</b> <b>(n=26)</b></p> <p><b>Paroxetin:</b> <b>47,9 mg/d*</b> <b>(n=14)</b></p> <p><b>Venlafaxin:</b> <b>187,5mg/d*</b> <b>(n=12)</b></p> <p><b>Duloxetin:</b> <b>40 mg/d*</b> <b>(n=5)</b></p> <p>Beobachtungsstudie, 12 Wochen</p>	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$ $\downarrow$	<p>Ja:</p> <p>TNF-<math>\alpha</math> korreliert mit Besserung im HAM-D (v.a Verbesserung der Angst und des Gewichtsverlusts)</p>

Gao et al. 2024	<b>Duloxetin:</b> <b>40-60 mg/d</b> <b>(n=23)</b>  Interventionsstudie, open label 4 Wochen	IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$	IFN- $\gamma$ $\downarrow$ IL-8 $\downarrow$ IL-12 $\downarrow$  Kein signifikanter Effekt auf den Rest	Nicht untersucht
Chen et al. 2018	<b>Venlafaxin:</b> <b>75-300 mg/d</b> <b>(n=41)</b>  <b>Paroxetin:</b> <b>10-40 mg/d</b> <b>(n=50)</b>  Interventionsstudie open label, 8 Wochen	TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10 und GM-CSF  Alle erhöht im Vergleich zu HCs	Venlafaxin: TNF- $\alpha$ $\downarrow$ IFN- $\gamma$ $\downarrow$ IL-4 $\downarrow$ IL-5 $\downarrow$ IL-8 $\downarrow$ IL-1 $\beta$ $\downarrow$  Paroxetin: TNF- $\alpha$ $\uparrow$ IFN- $\gamma$ $\uparrow$ IL-6 $\uparrow$  nur bei Respondern: IL-4 $\downarrow$ IL-5 $\downarrow$	Nicht berichtet
Li et al. 2013	<b>Venlafaxin:</b> <b>75-225 mg/d</b> <b>(n=64)</b>  Interventionsstudie, open label 8 Wochen	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$ $\downarrow$	Ja: TNF- $\alpha$ $\downarrow$ korreliert mit klinischer Besserung
Gupta et al. 2016	<b>Mirtazapin:</b> <b>30 mg/d</b> <b>(n=30)</b>  Interventionsstudie, open label, 12 Wochen	TNF- $\alpha$ BDNF	BDNF $\uparrow$ TNF- $\alpha$ $\downarrow$	Ja: TNF- $\alpha$ $\downarrow$ assoziiert mit Therapieansprechen
Tafseer et al. 2021	<b>Bupropion:</b> <b>150 mg/d</b> <b>(n=30)</b>  Interventionsstudie open label, 12 Wochen	TNF- $\alpha$ BDNF	TNF- $\alpha$ $\downarrow$ BDNF $\uparrow$	Nicht untersucht

**Tabelle 4: Übersicht über Resultate klinischer Studien**

Abkürzungen: RCT = randomisiert kontrollierte Studie HCs = gesunde Kontrollgruppe; MDD = major depressiv disorder / unipolare Depression.\*mittlere Dosis unter allen Probanden die das Präperat erhielten.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte anhand aktueller Literatur untersucht werden, inwiefern häufig eingesetzt Antidepressiva antiinflammatorische Effekte entfalten und ob diese Effekte einen möglichen Beitrag zur Behandlung der Depression im Sinne der Inflammationshypothese leisten können. Basierend auf der Auswertung präklinischer und klinischer Studien zwischen 2011 und 2024 lassen sich für mehrere der untersuchten Substanzen Hinweise auf eine entzündungshemmende Wirkung identifizieren.

### Ergebnisse der präklinischen Studien

Fluoxetin, das älteste und bisweilen am besten erforschte SSRI, senkt in präklinischen Studien proinflammatorische Zytokine wie IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ . Es konnte gezeigt werden, dass es die Aktivität des NF- $\kappa$ B-Signalweges reduziert, das NLRP3-Inflammasom hemmt und zudem die Konzentration von antiinflammatorischen Interleukinen wie IL-10 und IL-4 erhöht (52–54,79). Außerdem zeigte Fluoxetin einen hemmenden Effekt auf die Aktivität der Mikroglia im Setting von induziertem depressivem Verhalten an Mäusen, als auch *in vitro* an LPS stimulierten Mikroglia-Zelllinien (51,79).

Escitalopram zeigte ähnliche Effekte. Darunter unter anderem auch die Senkung von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ . Auf die Konzentration von IL-6 zeigte sich wiederum keine einheitliche Wirkung. Die Ergebnisse von Benatti et al. (56) legen außerdem eine dämpfende Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse nahe.

Sertralin entfaltete dosisabhängige antiinflammatorische Wirkungen über die Blockade von NF- $\kappa$ B, die Reduktion von NO, TNF- $\alpha$  sowie einer Hemmung der Mikrogliaaktivität (58–60). Auch zeigte Sertralin in einer Studie eine Verminderung der Aktivität derIDO (60).

Venlafaxin konnte im Tiermodell IL-1 $\beta$  und IL-18 im Hippocampus bei Mäusen signifikant reduzieren. Auch zeigte sich eine hemmende Wirkung auf Komponenten des NLRP3-Inflammasoms, sowie die iNOs (63).

Bupropion – ein nicht serotonerges, atypisches Antidepressivum - zeigte im Tiermodell eine dosisabhängige Entzündungshemmung über die Reduktion der NF- $\kappa$ B-Aktivität und von TLR4. TNF- $\alpha$  und die Aktivität der MPO zeigten sich auch reduziert (80). *In vitro* konnte ein immunmodulierender Effekt auf Makrophagen über Interaktion mit dem zellulären p38 Signalweg aufgezeigt werden (81).

### **Molekulare Mechanismen**

In vielen der untersuchten Studien, gerade im präklinischen Setting, wurden neben der Analyse proinflammatorischer Zytokine ebenfalls mögliche Signalwege und Mechanismen untersucht über die die Antidepressiva ihre antiinflammatorischen Effekte entfalten könnten.

Dabei zeigte sich immer wieder, dass die Substanzen ihre entzündungshemmende Wirkung vor allem über die Modulation zentraler Entzündungsmechanismen wie der NF- $\kappa$ B Aktivität, des NLRP3-Inflammasom-Komplexes, der iNOS/NO-Produktion, des Tryptophan-Kynurenin-Stoffwechsels (IDO-Signalweg) oder über Einflussnahme auf die Aktivierung der Mikroglia entfalten (52,53,58–60,73,79).

Die Beeinflussung dieser Signalwege führt zu einer Hemmung neuroinflammatorischer Prozesse, die entsprechend der Inflammationshypothese mit depressiver Symptomatik assoziiert werden. Ein genaueres Verständnis darüber, könnte Ansatz für neue therapeutische Möglichkeiten in der Therapie der Depression sein.

### **Ergebnisse der klinischen Studien**

Im Gegensatz zu den präklinischen Ergebnissen, liefern klinische Studien ein wesentlich heterogeneres Bild. Während beispielsweise einzelne Studien (68,70) eine Reduktion proinflammatorischer Marker (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) bei Patient\*innen mit Depression nachweisen können, zeigen dagegen andere Studien keine signifikanten Effekte auf die Konzentration der Zytokine (66,67). Dies könnte, zumindest teilweise, auf methodische Unterschiede in Bezug auf Dosis der verwendeten Antidepressiva, Studiendauer, Patientenauswahl, und Messzeitpunkte zurückzuführen sein.

In einigen der Studien konnte auch eine Korrelation zwischen Senkung der Entzündungsmarker und dem klinischen Ansprechen der Behandlung oder der Verbesserung der depressiven Symptomatik festgestellt werden. (67,68,72,76,77,82).

Sowohl Fluoxetin, Bupropion als auch Mirtazapin konnten die BDNF Spiegel bei Patient\*innen mit Depression signifikant erhöhen und damit einen neuroprotektiven Effekt entfalten (76,77,82).

Drüber hinaus zeigten alle 3 Wirkstoffe ebenfalls einen reduzierenden Effekt auf die Konzentration von TNF- $\alpha$ . Für Bupropion konnte zudem nachgewiesen werden, dass der Rückgang mit TNF- $\alpha$  gleichzeitig mit einer Verbesserung im HAM-D Score (und damit der depressiven Symptomatik) einher ging (76).

### **Interpretation der Ergebnisse auf Grundlage des aktuellen Forschungsstandes**

Die Ergebnisse stützen gesamtheitlich die These, dass entzündliche Prozesse eine Rolle in der Pathogenese der Depression spielen, das wohl bei einem Teil der Patient\*innen mit unipolarer Depression ein Zustand erhöhter Inflammation vorliegt und dass verschiedenen Antidepressiva eine anti-entzündliche Wirkkomponente aufweisen.

Ein wichtiger Ausgangspunkt hierfür, der die Depression in Verbindung mit Entzündung bringt, zeigt sich im Kontext mehrerer rezenter Metaanalysen die bestätigen, dass bei Patient\*innen mit unipolarer Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-6, TNF- $\alpha$  und CRP, zu finden sind (25,83). Diese erhöhten Ausgangswerte zeigten sich ebenfalls häufig in den untersuchten Studien. Es sei erwähnt, dass sich dies aber meistens nur auf Subgruppen innerhalb des Patientenkollektivs der Depressionserkrankten bezieht und sich nicht für alle Betroffenen verallgemeinern lässt (28). In Anlehnung daran zeigten interessanterweise bei Syed et al. (74) der Großteil der Patient\*innen erhöhte Entzündungsmarker.

Insgesamt kann dies mit bereits vorhandenen Forschungen gesehen werden, dass es bei den Betroffenen durch die Aktivierung des Immunsystems und weiter über Zytokin-vermittelte Signalkaskaden zu neurobiologischen Veränderungen kommen kann, was die Entwicklung depressiver Symptomatik begünstigen kann (40).

Die Ergebnisse, dass die untersuchten Antidepressiva - insbesondere SSRIs – sowohl im präklinischen als auch zu Teilen im klinischen Setting, in der Lage sind die Spiegel erhöhter proinflammatorischer Zytokine signifikant zu senken und damit einen antiinflammatorischen Effekt entfalten, decken sich mit den Ergebnissen rezenterer Metaanalysen (84–86). Zudem korrelierten bei einigen der untersuchten Studien die Senkung der proinflammatorischen Spiegel mit einer Verbesserung der Schwere der depressiven Symptomatik. Zou et al. (15) konnten eine lineare Korrelation zwischen der Höhe von IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und IL-8 und der Schwere der Depression bei unbehandelten Patient\*innen mit Depression ausmachen. Auch korrelierte die Höhe von IL-8 mit dem Grad der Ängstlichkeit bei Patient\*innen mit komorbid vorliegender Angststörung. Höhere Werte von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  waren mit einer höheren Punktzahl im HAM-D assoziiert, während höhere IL-8 Level mit niedrigeren Punktzahlen assoziiert waren.

Übereinstimmend mit dem Stand der Forschung zeigen sich die Ergebnisse auch was die möglichen Wirkmechanismen der Antidepressiva in Bezug auf ihre antiinflammatorische Aktivität angeht. Laut aktuellem Forschungsstand werden die Rollen des Kynurenin-Stoffwechsels, von NF- $\kappa$ B, die Aktivierung der Mikroglia, der NLRP3-Inflammasomkomplex als auch die verstärkte Induktion der iNOS (mit konsekutiv erhöhter NO Bildung) im Rahmen der Pathophysiologie der Depression diskutiert (87).

Zusammenfassend geben die untersuchten Studien in ihrer Gesamtheit einen Hinweis darauf, dass Antidepressiva über ihre monoaminerge Wirkung hinaus antiinflammatorische Effekte entfalten können, die mit einer Reduktion von peripheren Entzündungsmarkern über eine Modulation zentraler antiinflammatorischer Signalwege assoziiert sind.

Diese Befunde unterstreichen die Hypothese eines bidirektionalen Zusammenhangs zwischen depressiver Symptomatik und immunologischer Dysregulation (88).

## **Kombination von Antidepressiva mit Entzündungshemmern**

Ein interessanter Forschungsansatz bezüglich der Verbindung zwischen Entzündung und Depression ist die Kombination von Antidepressiva mit entzündungshemmenden Medikamenten in der Behandlung der unipolaren Depression.

Wie eine Analyse verschiedener RCTs von Köhler-Forsberg et al. (89) zeigen konnte, verbesserte der Einsatz von entzündungshemmenden Medikamenten wie NSAR, Minocyclin, Glucocorticoiden oder Zytokininhibitoren als Zusatztherapie zur Therapie mit Antidepressiva das Therapieansprechen als auch die Remissionsrate bei Patient\*innen mit Depression bei oft parallel vorliegenden entzündlichen Erkrankungen. Entzündungsparameter zur Baseline wurden in den meisten untersuchten Studien jedoch nicht erhoben. Von ähnlichen Ergebnissen berichten auch Dogaru et al. in ihrem Review (90). Zusätzlich dazu berichten die Autoren, dass verschiedene Klassen entzündungshemmender Medikamente für unterschiedliche Gruppen von Patient\*innen mit unipolarer Depression von Vorteil sein könnten. Beispielsweise zeigt das Antibiotikum Minocyclin sich erfolgreich als Zusatztherapie bei Patient\*innen mit unipolarer Depression und parallel vorliegender HIV-Infektion. Es ist auch wichtig zu erwähnen, dass ein vorbestehender proinflammatorischer Zustand mit erhöhten Entzündungsmarkern in der Mehrheit der untersuchten Fälle ein Prädiktor für die klinische Wirksamkeit war (90). Es scheint also, dass die Behandlung mit entzündungshemmenden Medikamenten das Behandlungsergebnis bei Patient\*innen mit unipolarer Depression verbessern kann, zumindest bei einem Teil der Patient\*innen mit vorliegenden erhöhten Entzündungsmarkern. Dies könnten den Weg für einen zukünftig personalisierteren Ansatz der Therapie für Patient\*innen mit unipolarer Depression mit Hinblick auf entzündungsbedingte Mechanismen bieten.

## **Esketamin in der Behandlung der therapieresistenten Depression**

Eine spezielle Erwähnung verdient der Einsatz von Esketamin, einem Allgemeina-nästhetikum und Stereoisomer von Ketamin, im Kontext der therapieresistenten De-pression. Der Wirkmechanismus von Ketamin umfasst in erster Linie einen Antago-nismus des NMDA-Rezeptors und die Modulation des NF- $\kappa$ B Signalweges (91). Der Wirkmechanismus dieser Substanzen zeigt sich damit unabhängig von einer Mono-aminwiederaufnahmehemmung. Eine rezente *in vitro* Studie von Mandal et al. (92) legt die Vermutung nahe, dass Ketamin pro-neurogene und antiinflammatorische Wirkkomponenten hat und diese zum Teil über die Blockade des Kynurenin-Signal-weges vermittelt. Auch spannend zeigt sich unter dem Aspekt der Unabhängigkeit der Monoaminhypothese, dass Esketamin Effektivität in der Behandlung von Pati-ent\*innen mit schwerer, therapieresistenter Depression zeigte (93). Zwei Studien, die die Wirkung von Esketamin bei postpartaler Depression und negativer Stim-mung nach thoraxchirurgischen Eingriffen untersuchen berichten beispielsweise beide von einer Reduktion von IL-6 (94,95). Zur Zeit stellt es damit den einzigen NMDA-Rezeptor Antagonisten dar, der sowohl von der US-amerikanischen Arznei-mittelbehörde (FDA) als auch der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Behandlung therapieresistenter Depression zugelassen ist (93,96).

Ein verbessertes Verständnis der Mechanismen die Ketamin beziehungsweise Es-ketamin in Zusammenhang mit verschiedenen entzündungsmodulierenden oder an-tidepressiven Eigenschaften aufweisen, könnte so letztlich zur Entwicklung wirksa-merer und personalisierterer Therapieansätze für Patient\*innen mit Depression füh-ren.

## **Klinische Relevanz der antiinflammatorischen Effekte**

Die identifizierten antiinflammatorischen Wirkmechanismen der Antidepressiva wer-fen die Frage auf, inwieweit diese Effekte zu der antidepressiven Wirkung in der klinischen Praxis beitragen. Während die präklinischen Daten überwiegend klare entzündungsmodulierende Wirkungen belegen, bleibt die klinische Übertragbarkeit dieser Effekte bislang noch unzureichend geklärt.

Es bleibt unklar, ob die Reduktion inflammatorischer Marker eine direkt kausale Rolle bei der Verbesserung der depressiven Symptomatik spielt oder lediglich als begleitende Wirkung der Monoaminwiederaufnahmehemmung auftritt.

Ebenfalls unklar bleibt, ob eine generelle Senkung der Entzündungsparameter mit einem positiven Effekt auf die schwere der depressiven Symptomatik korreliert.

Die Tatsache, dass einige Patient\*innen unter Antidepressivabehandlung in Remission gelangen, ohne dass sich ihr Zytokinprofil im Wesentlichen verändert (73), spricht für eine komplexe multifaktorielle Pathophysiologie, bei der es sicher auch individuelle Faktoren zu berücksichtigen gilt.

Die klinische Relevanz der dargestellten antiinflammatorischen Effekte scheint dennoch plausibel, ist jedoch letztlich klinisch noch nicht ausreichend belegt. Künftige klinische Studien sollten daher standardisierte Entzündungsmarker erfassen und das Patientenkollektiv differenziert nach möglichen inflammatorischen Subtypen untersuchen, um das therapeutische Potenzial dieser Effekte anhand dieser Gruppen besser erforschen zu können.

### **Kritische Bewertung der Literatur und Limitation der Studien**

Bei der analysierten Literatur - insbesondere viele der klinischen Studien - fiel auf, dass diese große methodische Unterschiede in Bezug auf Dosis der verwendeten Antidepressiva, Studiendauer, Patientenauswahl, und Messzeitpunkte aufweisen. Dies lässt darauf schließen, dass die Methodik die zur Demonstration antiinflammatorischer Effekte herangezogen wird, limitiert ist. So beschränkt sich die Mehrheit der Studien auf die Untersuchung der Konzentration von Zytokinen im peripheren Blut zu relativ wenigen Messzeitpunkten – zum Beispiel nur vor und nach der Behandlung. Obgleich Zytokine und Chemokine gemeinhin als klinische Indikatoren von Entzündung eingesetzt werden, ist zu beachten, dass die Stabilität dieser Messgrößen durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden kann. Hierzu zählen unter anderem Aspekte der Probenentnahme, der Dauer und Methode der Lagerung, des Zeitpunktes der Entnahme sowie der physischen Aktivität und des Stresslevels der Proband\*innen. Die Konzentrationen von Zytokinen unterliegen zudem signifikanten Schwankungen zwischen Serum, Plasma und Vollblut – auch hier ist die Heterogenität der untersuchten Studien sehr groß. Daher sollten die Ergebnisse der Zytokinanalysen mit Vorsicht interpretiert und verglichen werden.

Ein weiterer Punkt der die Aussagekraft limitiert ist die oft sehr geringe Proband\*innenanzahl in den klinischen Studien. Hier bedürfte es wesentlich größer angelegter RCTs mit weitaus mehr Messzeitpunkten, beispielsweise im wöchentlichen Intervall. Auch bilden viele der Studien nur einen sehr kurzen Zeitraum ab. Da Antidepressiva aber oft über Jahre hinweg eingenommen werden, bedürfte es hier längerer Follow-up Intervalle um untersuchen zu können, ob mögliche antiinflammatorische Effekte der Antidepressiva auch oder erst langfristig auftreten oder es sich dabei nur um initial auftretende immunmodulierende Effekte handelt.

### **Ausblick und zukünftiger Forschungsbedarf**

Es besteht der Bedarf für weitere intensive Forschung auf diesem Gebiet um neue Therapiestrategien für die Behandlung der Depression ausmachen zu können. Für zukünftige Studien auf diesem Forschungsgebiet sollte vor Allem eine einheitliche Umsetzung der Studien für die jeweiligen Wirkstoffe im Fokus stehen. Auch sollten diese als randomisierte, placebokontrollierte, doppelverblindete Studien (RCT) durchgeführt werden, um vor allem die antiinflammatorischen Effekte der Antidepressiva am Menschen besser untersuchen zu können. Ebenso würde dies eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander schaffen. Da das Vorliegen von Neuroinflammation bei Patient\*innen mit Depression mittlerweile in den Fachkreisen als bewiesen gilt, bedarf es hier weiterer und intensiverer Forschung um neue mögliche Therapieformen zu entwickeln und die Pathogenese der Depression und die Rolle der Entzündung darin aufzuschlüsseln.

## 5 Literaturverzeichnis

1. nvl-0051\_S3\_Unipolare-Depression\_2023-07.pdf [Internet]. [zitiert 29. Juni 2025]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-0051\\_S3\\_Unipolare-Depression\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-0051_S3_Unipolare-Depression_2023-07.pdf)
2. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz [Internet]. [zitiert 29. Juni 2025]. Depressionsbericht Österreich. Verfügbar unter: <https://www.sozialministerium.gv.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Psychische-Gesundheit/Depressionsbericht-Österreich.html>
3. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 8. Oktober 2016;388(10053):1545–602.
4. Gibney SM, Drexhage HA. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *J Neuroimmune Pharmacol*. September 2013;8(4):900–20.
5. Müller N. Immunology of Major Depression. *Neuroimmunomodulation*. 14. Februar 2014;21(2–3):123–30.
6. Ah M, V M, Cl R. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry* [Internet]. 5. Januar 2009 [zitiert 9. November 2023];65(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok23e6.han.medunigraz.at/19150053/>
7. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new „5-HT“ hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 29. April 2011;35(3):702–21.
8. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:25–46.
9. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, u. a. Psychiatric Complications of Long-term Interferon Alfa Therapy. *Archives of Internal Medicine*. 1. September 1987;147(9):1577–80.
10. Buter J, de Vries EG, Sleijfer DT, Willems PH, Mulder NH. Neuropsychiatric symptoms during treatment with interleukin-2. *Lancet*. 6. März 1993;341(8845):628.
11. Capuron L, Ravaut 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*. Mai 2004;18(3):205–13.
12. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, u. a. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 1. März 2010;67(5):446–57.
13. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, u. a. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord*. 18. August 1995;34(4):301–9.
14. Sluzewska A. Indicators of immune activation in depressed patients. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:59–73.
15. Zou W, Feng R, Yang Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197267.
16. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord*. Dezember 2014;169:15–20.

17. Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link. *Diabetologia*. 1. Oktober 2011;54(10):2483–93.
18. Jacob L, Rockel T, Kostev K. Depression Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis in the United Kingdom. *Rheumatol Ther*. 1. Juni 2017;4(1):195–200.
19. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Mai 2012;83(5):495–502.
20. Amodeo G, Trusso MA, Fagiolini A. Depression and Inflammation: Disentangling a Clear Yet Complex and Multifaceted Link. *Neuropsychiatry*. 2017;7(4):448–57.
21. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. Januar 2006;27(1):24–31.
22. The blood-brain barrier in systemic inflammation - ScienceDirect [Internet]. [zitiert 2. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159116300551?via%3Dihub>
23. D’Mello C, Le T, Swain MG. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling during peripheral organ inflammation. *J Neurosci*. 18. Februar 2009;29(7):2089–102.
24. Fabry Z, Fitzsimmons KM, Herlein JA, Moninger TO, Dobbs MB, Hart MN. Production of the cytokines interleukin 1 and 6 by murine brain microvessel endothelium and smooth muscle pericytes. *J Neuroimmunol*. August 1993;47(1):23–34.
25. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, u. a. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. Mai 2017;135(5):373–87.
26. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1. Oktober 2015;49:206–15.
27. Hestad KA, Engedal K, Whist JE, Aukrust P, Farup PG, Mollnes TE, u. a. Patients with depression display cytokine levels in serum and cerebrospinal fluid similar to patients with diffuse neurological symptoms without a defined diagnosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:817–22.
28. Lynall ME, Turner L, Bhatti J, Cavanagh J, de Boer P, Mondelli V, u. a. Peripheral Blood Cell-Stratified Subgroups of Inflamed Depression. *Biol Psychiatry*. 15. Juli 2020;88(2):185–96.
29. BfArM - ICD-10-GM Version 2024 [Internet]. [zitiert 29. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/index.htm#V>
30. Depressive Störungen in der ICD-11: Was bleibt, was ist neu?.pdf [Internet]. [zitiert 29. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://www.psychotherapeutenjournal.de/Ausgabenarchiv/2021-04.pdf>
31. BfArM - ICD-11 in Deutsch - Entwurfsfassung [Internet]. [zitiert 29. Juni 2025]. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html)
32. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Februar 1960;23(1):56–62.
33. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis*. September 2004;192(9):595–601.
34. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. April 1979;134:382–9.
35. Bernstein IH, Rush AJ, Stegman D, Macleod L, Witte B, Trivedi MH. A

Comparison of the QIDS-C16, QIDS-SR16, and the MADRS in an Adult Outpatient Clinical Sample. *CNS Spectr.* Juli 2010;15(7):458–68.

36. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, u. a. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry.* 1. September 2003;54(5):573–83.
37. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* Juni 1961;4:561–71.
38. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie [Internet]. [zitiert 1. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://link-1.springer-1com-10010fbx0079d.han.medu-nigraz.at/book/10.1007/978-3-642-29810-3>
39. Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The Role of Norepinephrine and Its  $\alpha$ -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2017;8:42.
40. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* Januar 2016;16(1):22–34.
41. Woelfer M, Kasties V, Kahlfuss S, Walter M. The Role of Depressive Subtypes within the Neuroinflammation Hypothesis of Major Depressive Disorder. *Neuroscience.* 1. April 2019;403:93–110.
42. Hunt C, Macedo e Cordeiro T, Suchting R, de Dios C, Cuellar Leal VA, Soares JC, u. a. Effect of immune activation on the kynurenine pathway and depression symptoms – A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 1. November 2020;118:514–23.
43. Mándi Y, Stone TW, Guillemin GJ, Vécsei L, Williams RO. Editorial: Multiple Implications of the Kynurenine Pathway in Inflammatory Diseases: Diagnostic and Therapeutic Applications. *Front Immunol* [Internet]. 11. Februar 2022 [zitiert 2. Juli 2025];13. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.860867/full>
44. Vécsei L, Szalárdy L, Fülöp F, Toldi J. Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov.* Januar 2013;12(1):64–82.
45. Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J.* April 2012;279(8):1356–65.
46. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Sig Transduct Target Ther.* 14. Juli 2017;2(1):1–9.
47. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell.* 19. März 2010;140(6):821–32.
48. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci.* 6. Juli 2019;20(13):3328.
49. Xue Q, Yan Y, Zhang R, Xiong H. Regulation of iNOS on Immune Cells and Its Role in Diseases. *Int J Mol Sci.* 29. November 2018;19(12):3805.
50. Ghosh S, Choudhury S, Chowdhury O, Mukherjee S, Das A, Sain A, u. a. Inflammation-induced behavioral changes is driven by alterations in Nrf2-dependent apoptosis and autophagy in mouse hippocampus: Role of fluoxetine. *Cellular Signalling.* April 2020;68:109521.
51. Liu D, Wang Z, Liu S, Wang F, Zhao S, Hao A. Anti-inflammatory effects of fluoxetine in lipopolysaccharide(LPS)-stimulated microglial cells. *Neuropharmacology.* 1. September 2011;61(4):592–9.
52. Du RH, Tan J, Sun XY, Lu M, Ding JH, Hu G. Fluoxetine Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation: Implication in Depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 20. April 2016;19(9):pyw037.
53. Liu YM, Shen JD, Xu LP, Li HB, Li YC, Yi LT. Ferulic acid inhibits neuro-

- inflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *International Immunopharmacology*. 1. April 2017;45:128–34.
54. Perić I, Stanisavljević A, Gass P, Filipović D. Fluoxetine reverses behavior changes in socially isolated rats: role of the hippocampal GSH-dependent defense system and pro-inflammatory cytokines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1. Dezember 2017;267(8):737–49.
55. Bah TM, Benderdour M, Kaloustian S, Karam R, Rousseau G, Godbout R. Escitalopram reduces circulating pro-inflammatory cytokines and improves depressive behavior without affecting sleep in a rat model of post-cardiac infarct depression. *Behavioural Brain Research*. November 2011;225(1):243–51.
56. Benatti C, Alboni S, Blom JMC, Mendlewicz J, Tascadda F, Brunello N. Molecular changes associated with escitalopram response in a stress-based model of depression. *Psychoneuroendocrinology*. Januar 2018;87:74–82.
57. Tomaz VDS, Chaves Filho AJM, Cordeiro RC, Jucá PM, Soares MVR, Barroso PN, u. a. Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro- and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. *Journal of Affective Disorders*. Mai 2020;268:188–200.
58. Tynan RJ, Weidenhofer J, Hinwood M, Cairns MJ, Day TA, Walker FR. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1. März 2012;26(3):469–79.
59. Lu Y, Xu X, Jiang T, Jin L, Zhao XD, Cheng JH, u. a. Sertraline ameliorates inflammation in CUMS mice and inhibits TNF- $\alpha$ -induced inflammation in microglia cells. *International Immunopharmacology*. 1. Februar 2019;67:119–28.
60. Lan HW, Lu YN, Zhao XD, Jin GN, Lu JM, Jin CH, u. a. New role of sertraline against *Toxoplasma gondii*-induced depression-like behaviours in mice. *Parasite Immunol*. Dezember 2021;43(12):e12893.
61. Henriquez SA, Brett R, Alexander J, Pratt J, Roberts CW. Neuropsychiatric disease and *Toxoplasma gondii* infection. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(2):122–33.
62. Izumi Y, Reiersen AM, Lenze EJ, Mennerick SJ, Zorumski CF. SSRIs differentially modulate the effects of pro-inflammatory stimulation on hippocampal plasticity and memory via sigma 1 receptors and neurosteroids. *Transl Psychiatry*. 3. Februar 2023;13(1):39.
63. Trojan E, Chamera K, Bryniarska N, Kotarska K, Leśkiewicz M, Regulska M, u. a. Role of Chronic Administration of Antidepressant Drugs in the Prenatal Stress-Evoked Inflammatory Response in the Brain of Adult Offspring Rats: Involvement of the NLRP3 Inflammasome-Related Pathway. *Mol Neurobiol*. 1. August 2019;56(8):5365–80.
64. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. Juni 2009;29(6):313–26.
65. Nakatani Y, Yaguchi M, Ogino K, Noguchi R, Yamamoto N, Amano T. Duloxetine ameliorates lipopolysaccharide-induced microglial activation by suppressing iNOS expression in BV-2 microglial cells. *Psychopharmacology (Berl)*. Oktober 2022;239(10):3133–43.
66. Brunoni AR, Machado-Vieira R, Zarate CA, Valiengo L, Vieira EL, Benseñor IM, u. a. Cytokines plasma levels during antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation (tDCS): results from a factorial, randomized, controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. April 2014;231(7):1315–23.
67. Gregg LP, Carmody T, Le D, Bharadwaj N, Trivedi MH, Hedayati SS. Depression and the Effect of Sertraline on Inflammatory Biomarkers in Patients with Nondialysis CKD. *Kidney360*. 25. Juni 2020;1(6):436–46.
68. Guo J, Zhang T, Chen W, Tan J, Li X, Zheng A, u. a. The relationship between

- serum resolvin D1, NLRP3, cytokine levels, and adolescents with first-episode medication-naïve major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 16. April 2024;24(1):285.
69. Pérez-Sánchez G, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Martínez-Levy G, Hernández-Gutiérrez ME, Velasco-Velásquez MA, u. a. Inflammatory Profiles in Depressed Adolescents Treated with Fluoxetine: An 8-Week Follow-up Open Study. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:4074051.
70. Chen CY, Yeh YW, Kuo SC, Liang CS, Ho PS, Huang CC, u. a. Differences in immunomodulatory properties between venlafaxine and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. Januar 2018;87:108–18.
71. Li Z, Qi D, Chen J, Zhang C, Yi Z, Yuan C, u. a. Venlafaxine inhibits the upregulation of plasma tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in the Chinese patients with major depressive disorder: a prospective longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. Januar 2013;38(1):107–14.
72. Kofod J, Elfving B, Nielsen EH, Mors O, Köhler-Forsberg O. Depression and inflammation: Correlation between changes in inflammatory markers with antidepressant response and long-term prognosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. Januar 2022;54:116–25.
73. Halaris A, Myint AM, Savant V, Meresh E, Lim E, Guillemin G, u. a. Does escitalopram reduce neurotoxicity in major depression? *J Psychiatr Res*. 2015;66–67:118–26.
74. Syed SA, Beurel E, Loewenstein DA, Lowell JA, Craighead WE, Dunlop BW, u. a. Defective Inflammatory Pathways in Never-Treated Depressed Patients Are Associated with Poor Treatment Response. *Neuron*. 5. September 2018;99(5):914-924.e3.
75. Gao W, Gao Y, Xu Y, Liang J, Sun Y, Zhang Y, u. a. Effect of duloxetine on changes in serum proinflammatory cytokine levels in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 14. Juni 2024;24(1):449.
76. Tafseer S, Gupta R, Ahmad R, Jain S, Bhatia MS, Gupta LK. Bupropion monotherapy alters neurotrophic and inflammatory markers in patients of major depressive disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1. Januar 2021;200:173073.
77. Gupta R, Gupta K, Tripathi AK, Bhatia MS, Gupta LK. Effect of Mirtazapine Treatment on Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Patients of Major Depressive Disorder with Severe Depression. *Pharmacology*. 2016;97(3–4):184–8.
78. Arockiaraj N, Gupta R, Ahmad R, Halder S, Bhatia MS. Sertraline with desvenlafaxine and sertraline with mirtazapine as treatment initiation in MDD patients with moderate to severe depression and effect on inflammatory markers. *Int J Psychiatry Clin Pract*. März 2024;28(1):9–16.
79. Ghosh S, Choudhury S, Chowdhury O, Mukherjee S, Das A, Sain A, u. a. Inflammation-induced behavioral changes is driven by alterations in Nrf2-dependent apoptosis and autophagy in mouse hippocampus: Role of fluoxetine. *Cell Signal*. April 2020;68:109521.
80. Rashidian A, Dejban P, Karami Fard K, Abdollahi A, Chamanara M, Dehpour A, u. a. Bupropion Ameliorates Acetic Acid-Induced Colitis in Rat: the Involvement of the TLR4/NF-kB Signaling Pathway. *Inflammation*. Oktober 2020;43(5):1999–2009.
81. Yetkin D, Yılmaz İA, Ayaz F. Anti-inflammatory activity of bupropion through immunomodulation of the macrophages. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1. September 2023;396(9):2087–93.
82. Gupta K, Gupta R, Bhatia MS, Tripathi AK, Gupta LK. Effect of Agomelatine and Fluoxetine on HAM-D Score, Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Level in Patients With Major Depressive Disorder With Severe Depression. *J Clin Pharmacol*. Dezember 2017;57(12):1519–26.
83. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD.

- Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. Juli 2020;87:901–9.
84. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, u. a. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 1. Mai 2018;55(5):4195–206.
85. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, Manea M, Riga S. The anti-inflammatory role of SSRI and SNRI in the treatment of depression: a review of human and rodent research studies. *Inflammopharmacol*. 1. Februar 2021;29(1):75–90.
86. Patel S, Keating BA, Dale RC. Anti-inflammatory properties of commonly used psychiatric drugs. *Front Neurosci* [Internet]. 10. Januar 2023 [zitiert 18. Juni 2025];16. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2022.1039379/full>
87. K S, J L, S CH, G S, D L. Inflammatory Depression-Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2. Juni 2021 [zitiert 9. November 2023];22(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok23e6.han.medunigraz.at/33561973/>
88. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 22. Juli 2020;107(2):234–56.
89. Köhler-Forsberg O, N. Lydholm C, Hjorthøj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2019;139(5):404–19.
90. Dogaru IA, Puiu MG, Manea M, Dionisie V. Current Perspectives on Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions for the Inflammatory Mechanism of Unipolar Depression. *Brain Sci*. 18. Oktober 2022;12(10):1403.
91. Sokołowska P, Seweryn Karbownik M, Józwiak-Bębenista M, Dobielska M, Kowalczyk E, Wiktorowska-Owczarek A. Antidepressant mechanisms of ketamine's action: NF-κB in the spotlight. *Biochem Pharmacol*. Dezember 2023;218:115918.
92. Mandal G, Kirkpatrick M, Alboni S, Mariani N, Pariante CM, Borsini A. Ketamine Prevents Inflammation-Induced Reduction of Human Hippocampal Neurogenesis via Inhibiting the Production of Neurotoxic Metabolites of the Kynurenine Pathway. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1. Oktober 2024;27(10):pyae041.
93. Vasiliu O. Esketamine for treatment-resistant depression: A review of clinical evidence (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 1. März 2023;25(3):1–10.
94. Ling B, Zhu Y, Yan Z, Chen H, Xu H, Wang Q, u. a. Effect of single intravenous injection of esketamine on postpartum depression after labor analgesia and potential mechanisms: a randomized, double-blinded controlled trial. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 23. November 2023;24(1):66.
95. Luo T, Deng Z, Ren Q, Mu F, Zhang Y, Wang H. Effects of esketamine on postoperative negative emotions and early cognitive disorders in patients undergoing non-cardiac thoracic surgery: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1. August 2024;95:111447.
96. Cristea IA, Naudet F. US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. *The Lancet Psychiatry*. 1. Dezember 2019;6(12):975–7.