

Diplomarbeit

Zur Frage der psychiatrischen Komorbidität bei chronischer Hepatitis C-Infektion

Eingereicht von

Sabrina Steinacher

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

Ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie

Unter der Anleitung von den Betreuern

Ass.Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.med.univ. Andreas Baranyi,

Univ.-Prof. Dr.med. Dr.scient.med Hans-Bernd Rothenhäusler, MSc.

Graz, am 28.04.2015

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.

Graz, am 28.04.2015

Sabrina Steinacher eh.

Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wurde auf eine gendergerechte Formulierung verzichtet. Ich möchte deshalb darauf hinweisen, dass sämtliche Begriffe, die in maskuliner Form geschrieben wurden, auch in femininer Form zu lesen sind. (zum Beispiel Patient/Patientin)

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle recht herzlich bei Ass.Prof.Dr. Baranyi bedanken, der mich geduldig und immer tatkräftig bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt hat. Außerdem möchte ich meinen Eltern Dank aussprechen. Sie haben mich nicht nur finanziell unterstützt, sondern auch mental durch mein Studium begleitet. Vielen Dank auch an meinen kleinen Bruder, der mir bei Fragen zur EDV immer zur Seite gestanden hat.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes	3
Danksagung	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Zusammenfassung	10
Abstract	11
1. Einleitung	12
2. Methodenwahl	13
3. Hepatitis C	14
3.1 Definition und Epidemiologie	14
3.1.1 Geographische Unterschiede	14
3.2 Hepatitis C-Virus	15
3.2.1 Übertragung	16
3.2.2 Prävention	16
3.3 Klinik	17
3.3.1 Chronizität und Verlauf	17
3.4 Diagnostik	18
3.5 Therapie	19
3.5.1 Nebenwirkungen von Interferon	22
3.5.1.1 Somatische Nebenwirkungen	22
3.5.1.2 Psychische Nebenwirkungen	23
4. Die Depression	24
4.1 Definition	24
4.2 Symptomatik	25

4.3 Einteilung	26
4.4 Pathophysiologische Erklärungsmodelle.....	27
4.5 Generelle Therapie einer depressiven Episode	29
4.6 Die Depression bei körperlichen Erkrankungen	30
4.6.1 Medikamentös induzierte Depression.....	31
5. Die Interferon-induzierte Depression.....	32
5.1 Erklärungsmodelle biologischer Veränderungen während einer IFN-Therapie .	35
5.1.1 Die Induktion von Zytokinen	35
5.1.1.1 Weitere Studienergebnisse.....	36
5.1.2 Kynurenin	38
5.1.2.1 Neurotoxische Kynureninmetabolite	39
5.1.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA-Achse)...	41
5.1.4 Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse).....	43
5.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer IFN-induzierten Depression.....	44
5.3 Dauer bis zum Auftreten depressiver Symptome während einer IFN-Therapie	46
5.4 Therapie der IFN-induzierten Depression	47
5.4.1 Risiken in der Therapie einer IFN-induzierten Depression	48
5.5 Prävention der IFN-induzierten Depression	49
6. Die Manie	51
6.1 Definition und Symptomatik.....	51
6.2 Therapie.....	52
7. Die Interferon-induzierte Manie	53
7.1 Fallberichte zur IFN-induzierten Manie	53
7.2 Risikofaktoren für die IFN-induzierte Manie	55
7.3 Therapie der IFN-induzierten Manie.....	56
8. Die Psychose	57
8.1 Definition und Symptomatik.....	57
8.2 Generelle Therapie einer psychotischen Erkrankung.....	58
9. Die Interferon-induzierte Psychose	59
9.1 Fallberichte zu IFN-induzierten Psychosen.....	59
10. Diskussion	62
11. Literaturverzeichnis	64

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AD	Antidepressiva
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
CRF	Kortikotropin-Releasing-Faktor
EIA	Enzymimmunassay
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Thyroxin
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HCV-RNA	Hepatitis C-Virus – Ribonukleinsäure
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse
HPT-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
IDO	Indoleamine 2,3-dioxygenase
IL	Interleukin
KI	Kontraindikation
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NYHA	New York Heart Association
PCR	Polymerasekettenreaktion
PEG-IFN	pegyliertes Interferon
ROS	reaktive Sauerstoffradikale
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
TNF	Tumornekrosefaktor
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyroidea-Stimulating-Hormon, Thyreotropin
3-OH-Kyn	3-Hydroxykynurenin

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Globale Anti-HCV Prävalenz unter Blutspendern	15
Abb.2: Schematische Darstellung einer Synapse	28
Abb.3: Beeinflussung des Tryptophanmetabolismus durch IDO	36
Abb.4: Entstehung neurotoxischer Kynureninmetabolite	39
Abb.5: Die Häufigkeit einer IFN-induzierten Depression in Abhängigkeit von der Dauer der IFN-Therapie.....	47

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Symptome und Befunde der chronischen Hepatitis C nach Tong et al. (1995)	17
Tab.2: Kontraindikationen für eine Kombinationstherapie mit PEG-IFN und Ribavirin	21
Tab.3: Symptome der Depression, nach ICD-10	25
Tab.4: Wichtige psychomotorisch aktivierende und psychomotorisch dämpfende Antidepressiva (AD):	30
Tab.5: Studien zur Häufigkeit einer Depression unter IFN-Therapie bei chronischer Hepatitis C	32
Tab.6: Mögliche Risikofaktoren für IFN-induzierte psychische Nebenwirkungen.....	44
Tab.7: Mögliche Risikofaktoren für eine IFN-induzierte Depression	45
Tab.8: Einige Studien zur Behandlung einer IFN-induzierten Depression mit Antidepressiva	48
Tab.9: Diagnostische Kriterien für die Manie und die Hypomanie nach ICD-10	52
Tab.10: Fallberichte IFN-induzierter Manien.....	54
Tab.11: Mögliche Risikofaktoren für eine IFN-induzierte Manie.....	55
Tab.12: Typische und Atypische Antipsychotika	58

Zusammenfassung

Bei der Hepatitis C handelt es sich um eine chronisch entzündliche Lebererkrankung, die auf der ganzen Welt verbreitet ist. Die bislangige Standardtherapie bestand aus einer Kombination von Interferon und Ribavirin, mit der ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreicht werden kann. Allerdings gibt es unter dieser Therapie auch zahlreiche unerwünschte Wirkungen. Neben somatischen Nebenwirkungen treten auch psychische Nebenwirkungen auf, die für die Patienten besonders belastend sind und nicht selten zu einem Therapieabbruch führen können. Vorwiegend gehören zum Symptombereich der IFN-induzierten psychischen Nebenwirkungen depressive Störungen, aber es können auch manische und psychotische Krankheitsbilder auftreten.

Diese Übersichtsarbeit soll einen aktuellen Überblick über wichtige IFN-induzierte psychische Störungen, ihre Prävalenz, über Risikofaktoren für ihre Entwicklung, über Präventionsmöglichkeiten und therapeutische Optionen liefern. Außerdem wird auf mögliche pathophysiologische Erklärungsmodelle und das Management der Begleitsymptomatik während einer antiviralen Therapie eingegangen.

Abstract

Hepatitis C is a chronic infectious disease of the liver, which is prevalent worldwide. The standard therapy so far consisted of a combination of interferon and ribavirin by which a sustained virologic response can be achieved. However, there are numerous side effects. Besides adverse somatic reactions, psychic side effects for the patients are particularly demanding and frequently lead to discontinuation of therapy. Predominant parts of the symptoms of the IFN-induced psychic side effects are depressive illnesses, though manic and psychotic disease syndromes may appear.

This paper shall give an overview over important IFN-induced mental illnesses, their prevalence, about risk factors for their development, opportunities for their prevention and therapeutic options. Furthermore possible pathophysiologic explanatory models and the management of accompanying symptoms during an antiviral therapy are elaborated.

1. Einleitung

Die chronische Hepatitis C-Infektion stellt eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Weltweit sind geschätzte 170 Millionen Menschen mit dem Virus infiziert. Interferon-alpha stellt ein wichtiges Medikament in der Behandlung der chronischen Hepatitis C dar. Es induziert jedoch häufig als Nebenwirkung psychiatrische Zustandsbilder wie z.B. depressive Episoden, Manien und auch Psychosen. Dies kann bei den Betroffenen zu Beeinträchtigungen in der Adhärenz und der Lebensqualität führen.

Den Schwerpunkt der Arbeit stellt die IFN-induzierte Depression dar, wobei besonders auf mögliche pathologische Erklärungsmodelle für die Entstehung IFN-induzierter psychischer Erkrankungen eingegangen wird.

Ziel dieser Arbeit ist es durch eine umfassende Literaturrecherche die psychischen Auswirkungen einer Interferontherapie auf Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion zu untersuchen. Berücksichtigt wird die Entwicklung depressiver Krankheitsbilder und auch weniger häufig auftretender interferoninduzierter psychischer Störungen wie etwa manische und psychotische Krankheitsbilder.

2. Methodenwahl

Mittels einer umfassenden Literaturrecherche werden die wichtigen englisch- und deutschsprachigen Originalarbeiten zur Thematik erfasst. Eine ausführliche Erhebung der Literatur erfolgt durch die medizinische Datenbank Pubmed. Außerdem werden Informationen zur Thematik aus Lehr- und Fachbücher einbezogen.

In Kapitel 3, 4, 6 und 8 wird der aktuelle Wissensstand über Hepatitis C, Depression, Manie und Psychose vermittelt. Als Literatur dienen hierfür hauptsächlich aktuelles Lehrbuchwissen und Informationen aus diversen wissenschaftlichen Fachzeitschriften und Publikationen.

Der Kern der Arbeit beschäftigt sich mit IFN-induzierten psychiatrischen Störungen, der in den Kapiteln 5, 7 und 9 behandelt wird. Berücksichtigt werden Prävalenzraten depressiver, manischer und psychotischer Episoden im Therapieverlauf mit Interferon und pathophysiologische Erklärungsmodelle für das Auftreten IFN-induzierter psychischer Erkrankungen. Außerdem wird auf Risikofaktoren, die Therapie und das Management psychischer Nebenwirkungen im Rahmen der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C eingegangen.

3. Hepatitis C

3.1 Definition und Epidemiologie

Bei der Hepatitis C - Infektion handelt es sich um eine Erkrankung, die auf der ganzen Welt verbreitet ist und ein enormes Gesundheitsproblem darstellt.

Entdeckt wurde das Virus im Jahr 1989 und wurde als Infektion mit wenig Wichtigkeit eingestuft. Heute hat die Erkrankung globale Bedeutung, da sie in allen Ländern der Welt unter Menschen jeden Alters, Geschlechts und Rasse vertreten ist und intensive Bemühungen in Prävention, Therapie und Überwachung beansprucht (1). Es wird geschätzt, dass sich jedes Jahr drei bis vier Millionen Menschen neu infizieren und jährlich 350.000 Todesfälle in Folge einer Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) auftreten. Weltweit dürften 170 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis C leiden und sind somit dem Risiko ausgesetzt Lebererkrankungen wie eine Leberzirrhose und ein Leberkarzinom zu entwickeln (2).

Eine akute entzündliche Lebererkrankung ist von einer chronischen zu unterscheiden.

Eine chronische HCV-Infektion liegt vor, wenn die Hepatitis C-Virus – Ribonukleinsäure (HCV-RNA), länger als sechs Monate serologisch nachzuweisen ist. Bei einer chronischen Hepatitis C-Infektion sind die Lebertransaminasen entweder stark erhöht oder können sich auch im Normbereich befinden (3).

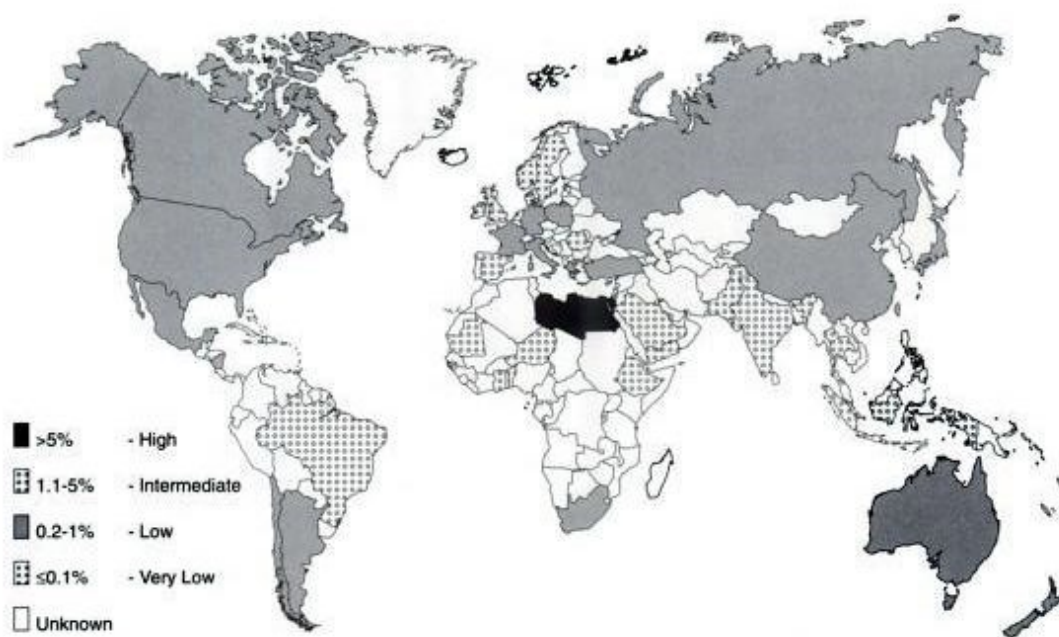
3.1.1 Geographische Unterschiede

2005 wurden in Europa 29.243 Fälle von Hepatitis C gemeldet. Die Rate war in der Altersgruppe von 25-44 Jahren am höchsten. Männer waren doppelt so häufig betroffen als Frauen (4).

Es gibt beträchtliche geographische Abweichungen betreffend der Inzidenz und Prävalenz der Hepatitis C-Infektion. Zur Abschätzung der Prävalenz werden häufig definierte Populationen wie Blutspender herangezogen.

Unter diesen zeigen Studien eine Anti-HCV Prävalenz von 0,01-0,1% in Großbritannien und Skandinavien und 0,2-0,5% in Westeuropa, Nordamerika, Zentral- und Südamerika und Australien. Höhere Raten betreffen Brasilien, Osteuropa, Indien, Teile Afrikas und Asien und mit Abstand die höchste Rate an Anti-HCV weist Ägypten auf (17-26%) (5).

Abb.1: Globale Anti-HCV Prävalenz unter Blutspendern (5)



3.2 Hepatitis C-Virus

Der Nachweis des Virus gelang vor über zwanzig Jahren. Heute sind sechs Genotypen mit ungefähr dreißig Subtypen bekannt, welche geographisch unterschiedlich auftreten. In Europa ist der Genotyp 1 am häufigsten vertreten. Das Hepatitis C-Virus gehört zur Gattung des Hepacivirus, das der Familie der Flaviviridae zugeordnet ist (6).

Beim HCV-Genom handelt es sich um ein Einzelstrang-RNA Molekül mit positiver Polarität (7).

3.2.1 Übertragung

Hepatitis C wird überwiegend durch perkutane Exposition mit Blut erworben. Dazu zählen Nadelstichverletzungen im Gesundheitswesen, gemeinsame Nadelbenutzung unter Drogenabhängigen und nosokomiale Übertragungen, vor allem aufgrund mangelnder Händehygiene auf Dialysestationen. Ebenso können Infektionen durch Organtransplantationen und Bluttransfusionen entstehen.

Zu den nichtperkutanen Übertragungswegen zählt die perinatale Übertragung. Durch Stillen kann es zu keiner Übertragung kommen, solange Brust und Nippel intakt und ohne Verletzung sind. Der Übertragung durch Geschlechtsverkehr wird weniger Bedeutung zugesprochen. Es kann jedoch zu einer Infektion kommen, wenn die Mukosa nicht intakt ist (8).

Intravenösem Drogenkonsum wird besonders große Bedeutung bezüglich der HCV-Übertragung zugesprochen.

Nelson et al. (2011) hat Daten zur Prävalenz von Anti-HCV bei intravenösen Drogenkonsum bei Suchtkranken in 77 Ländern zusammengefasst. Mittlere Prävalenzraten ergaben, dass in 25 Länder 60-80% Anti-HCV-positiv waren und in 12 Länder sogar über 80%. Weltweit dürften ungefähr 10 Millionen intravenös Drogenabhängige Anti-HCV-positiv sein (9).

3.2.2 Prävention

Da eine HCV-Infektion weltweit ein bedeutendes gesundheitliches Problem darstellt, ist die Entwicklung eines effektiven Impfstoffes von großer Bedeutung. Dieses Anliegen bedeutet allerdings eine enorme Herausforderung (10).

Zurzeit gibt es noch keine Impfung gegen Hepatitis C. Zur Primärprävention gehören in erster Linie richtige Hygiene und Sicherheitsvorkehrungen, besonders in den Risikogruppen. Zur Sekundär- und Tertiärprävention zählen die rechtzeitige Therapie und das Erkennen und Therapieren von Komplikationen (11).

3.3 Klinik

Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion imponieren mit einem unspezifischen Beschwerdebild mit intermittierendem Verlauf. Dazu zählen Müdigkeit, abdominelle Beschwerden, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen und Pruritus (12).

Tab.1: Symptome und Befunde der chronischen Hepatitis C nach Tong et al. (1995) (12)

Symptome und Befunde bei Patienten mit HCV	chronische Hepatitis (Fallzahl n=27)
Symptom	
Müdigkeit	52%
abdominelle Beschwerden	15%
Anorexie	11%
Gewichtsverlust	4%
Ikterus	0%
Befund	
Hepatomegalie	56%
Splenomegalie	4%

3.3.1 Chronizität und Verlauf

Man spricht von einer chronischen Infektion wenn der Virus mehr als 6 Monate persistiert. Eine spontane Heilung während der ersten 6 Monate tritt nur bei 20-50% der Patienten auf. Bei 15-30% der HCV-infizierten Patienten entwickelt sich nach 10-20 Jahren eine Leberzirrhose (8).

Eine chronische Hepatitis C Infektion bringt auch das Risiko mit sich ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), einen malignen Tumor, der gewöhnlich bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen auftritt, zu entwickeln.

Neben der alkoholischen Leberzirrhose gehört die chronische HCV-Infektion zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines HCC (13). Die prozentuale Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms in Folge einer HCV-Infektion beträgt 25%. In Italien, Spanien und Japan weisen bis zu 70% der HCC-Patienten HCV-Antikörper im Serum auf (14).

Die Mortalität der HCV-Infektion, berechnet aus der Gesamtzahl der Todesfälle durch Hepatitis C, HCV-bedingte Zirrhose und HCV-bedingtes Karzinom, betrug 2002 laut WHO in Europa 86.000 Tote (15).

3.4 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis C-Infektion inkludiert die Anamnese, Klinik, ein Labor und die Bestimmung des Anti-HCV im Serum (EIA, Enzymimmunassay) und der HCV-RNA (PCR, Polymerasekettenreaktion). Vor Einleitung einer Therapie ist eine HCV-Genotypisierung erforderlich, welche Dauer und Art der Therapie bestimmt. Gegebenenfalls wird auch eine histologische Beurteilung bezüglich dem Grading und Staging durchgeführt (3).

Im Labor sieht man stark wechselnde Transaminaseaktivitäten, welche 1,5 bis 10-fach erhöht, sich aber auch für längere Zeit im Normbereich befinden können. Serologisch erfolgt die quantitative Bestimmung von HCV-RNA, die für Indikation und Regelung der antiviralen Therapie wichtig ist. Ebenso werden Anti-HCV-Antikörper nachgewiesen (3).

Enzymimmunassay:

Zur Bestimmung von Anti-HCV wird das Verfahren des Enzymimmunassays herangezogen. Hier werden virale Antigene in Vertiefungen einer Mikrotiterplatte eingebettet. Antikörper, die gegen diese Antigene im Patientenserum gerichtet sind, werden in der Vertiefung anhaften. Eine rasche Antikörperdetektion wird durch das Beifügen eines Anti-Immunglobulins, welches einen kolorimetrischen Marker enthält, gewährleistet. Bis jetzt wurden drei Generationen des EIA für die Anti-HCV Detektion entwickelt (5).

Polymerasekettenreaktion:

Es gibt eine Reihe von quantitativen Tests zur Bestimmung der HCV-RNA in Patienten mit einer chronischen Hepatitis C. Die am häufigsten verwendete Technik basiert auf der Methode der Polymerasekettenreaktion. Dabei kommt es zunächst zu einer Extraktion der HCV-RNA aus Serum oder Plasma und anschließend zur Amplifikation des Targets (5).

Die aktuelle dritte Generation ist wesentlich sensitiver und spezifischer als die Vorgänger der ersten und zweiten Generation. Bei chronisch infizierten, nicht immunsupprimierten Patienten erreicht das Verfahren des EIA eine Sensitivität von 97-99%, während bei akut infizierten, nicht immunsupprimierten Patienten die Sensitivität viel geringer ist (16).

Differentialdiagnostik:

Differentialdiagnostisch sind eine Autoimmunhepatitis, eine alkoholtoxische Hepatitis und metabolische Lebererkrankungen aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Möglichkeiten auszuschließen.

Besonders große Bedeutung hat der Ausschluss einer Autoimmunhepatitis, da eine Behandlung mit Interferon, die bei einer Hepatitis C-Infektion eine wichtige Therapieoption ist, zum Tode führen kann (12).

3.5 Therapie

Die Therapieindikation ist bei positiver HCV-RNA gegeben. Primäres Therapieziel ist eine vollständige Viruselimination mit fehlendem Nachweis von HCV-RNA im Patientenserum sechs Monate nach Therapieende (11).

Die bislang Standardtherapie war die Kombination aus pegyliertem Interferon (PEG-IFN) mit Ribavirin. Dauerheilungsraten betragen hier bis zu 63%. Dosierung und Dauer hängen vom Genotyp des Virus ab (17).

IFN-alpha:

Interferon-alpha ist ein körpereigenes Protein und wird von Zelltypen als Reaktion auf virale Nukleinsäure gebildet. Initial kommt es zu einer Verhinderung der Virusreplikation und einer Hemmung nichtbefallener Leberzellen. Diese Phase dauert ungefähr zwei Wochen. In einer zweiten Phase werden befallene Zellen durch Apoptose entfernt (17).

Ribavirin:

Ribavirin ist ein orales Nukleosid-Analogon. Es wird als Virustatikum zur Therapie vieler viral bedingter Erkrankungen eingesetzt. Wird es allein verwendet, senkt Ribavirin Aminotransferasespiegel und verbessert in 30-50% der Patienten den histologischen Befund. Allerdings wird die HCV-RNA nicht gesenkt und es kommt nach Beendigung der Behandlung zu Rezidiven (10).

Unerwünschte Wirkungen des Ribavirin sind hämolytische Anämie, gastrointestinale Beschwerden, Husten, Dyspnoe, Hautirritationen und Pruritus (3).

Im Rahmen einer Interferontherapie bei HCV-Genotyp 1 beträgt die Dauer der Kombinationstherapie mit Ribavirin 48 Wochen und bei den Genotypen 2 und 3 24 Wochen. Abhängig vom Abfall der Viruslast wird die Therapiedauer angepasst.

Dazu dienen Messungen der Viruskonzentration zwölf Wochen nach Therapiebeginn, bei Therapieende und sechs Monate nach Therapieende (17).

Kontraindikationen (KI):

Tab.2: Kontraindikationen für eine Kombinationstherapie mit PEG-IFN und Ribavirin
(11)

Allgemeine KI	- Lebensalter - schwere Allgemeinerkrankungen
KI für IFN und Ribavirin	- Schwangerschaft und Stillzeit - schwere Herzinsuffizienz (NYHA 3-4) - dekompensierte Leberzirrhose
KI für IFN	- akute Exacerbation schwerer psychischer Erkrankungen zum Beispiel bei Patienten mit aktuellem Substanzmissbrauch, akuter Psychose und aktueller schwerer depressiver Episode bei Patienten mit affektiven Störungen - Autoimmunhepatitis
KI für Ribavirin	- Hämoglobinopathien

Interferonfreie Therapie:

Neue direkt wirkende antivirale Präparate wurden entwickelt um insbesondere drei virale Proteine (NS3/4A Protease, NS5A Protein und die NS5B RNA Polymerase) zu hemmen.

Der NS3/4A Inhibitor Simeprevir und der NS5B Inhibitor Sofosbuvir reduzieren nicht nur die Länge der antiviralen Therapie, sondern zeigen auch verbesserte Ansprechraten und erlauben eine interferonfreie Behandlung (18).

Boceprevir und Telaprevir sind NS3/4A Protease Inhibitoren und sind in Kombination mit PEG-IFN und Ribavirin zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion mit den Genotyp 1 indiziert (19).

Zu den bedeutendsten Nebenwirkungen der Proteasehemmer zählen Anämie, Hautveränderungen, Geschmacksstörungen, perianale Schmerzen und Pruritus (3).

Poordad et al. (2011) zeigen in einer randomisierten, Placebo kontrollierten Studie, dass zwei Drittel der Patienten mit einer Behandlung mit Boceprevir in Kombination mit PEG-IFN und Ribavirin, im Gegensatz zur einer alleinigen Behandlung mit PEG-IFN und Ribavirin, ein nachhaltiges virologisches Ansprechen zeigten (20).

In einer Studie von McHutchison et al. (2009) wird demonstriert, dass die zusätzliche Gabe von Telaprevir zu einem verbesserten virologischen Ansprechen führt, jedoch kam es aufgrund von Nebenwirkungen vermehrt zum Abbruch der Behandlung, im Vergleich zur Placebogruppe (21).

Die neuen antiviralen Präparate zeigen erfolgreiche und nebenwirkungsarme Ergebnisse. Auch bei Patienten, die bisher schwer zu therapieren waren, einschließlich jener, die an einer Leberzirrhose leiden, eine Humane Immundefizienz-Virus (HIV) - Koinfektion haben oder sich einer Lebertransplantation unterzogen haben, gibt es gute Resultate. Allerdings ist die Umsetzung dieser Regime aufgrund der sehr hohen Preise der Substanzen eine große Herausforderung (18).

3.5.1 Nebenwirkungen von Interferon

3.5.1.1 Somatische Nebenwirkungen

Interferon verursacht körperliche Beschwerden wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Übelkeit und Appetitverlust, Thrombozytopenie und Neutropenie. Schwere Nebenwirkungen treten unter Kombinationstherapien häufiger auf (10).

3.5.1.2 Psychische Nebenwirkungen

IFN-alpha induziert eine Reihe von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen. Dazu gehören akute Verwirrheitszustände, die sich schnell nach Beginn der Therapie entwickeln können, depressive Syndrome, die erst nach Wochen oder Monate nach Therapiebeginn mit IFN auftreten können und auch manische Zustände, die sich meist mit starker Reizbarkeit, Erregbarkeit oder auch mit Euphorie äußern können.

Beim akuten Verwirrheitszustand zeigen sich Symptome wie Desorientiertheit, Lethargie, Schläfrigkeit und auch psychotische Symptome (22).

Es kommen auch weitere psychische Nebenwirkungen wie Gereiztheit, Angst, emotionale Labilität, Konzentrationsschwierigkeiten, Vergesslichkeit und Schlaflosigkeit vor.

In den nächsten Kapiteln möchte ich einen Überblick über dies wichtigsten psychischen Nebenwirkungen der Interferon-Therapie geben. Dazu zählen die Depression, die Manie und die Psychose.

4. Die Depression

Zuerst möchte ich einen generellen Überblick über die depressive Erkrankung geben. Dies inkludiert Definition, Symptomatik, Einteilung, pathophysiologische Erklärungsmodelle und Therapie. Im nächsten Kapitel wird näher auf die IFN-induzierte Depression eingegangen.

4.1 Definition

Affektive Störungen beeinflussen das Verhalten und beeinträchtigen die Stimmung des Patienten. Die unipolare affektive Störung, charakterisiert nur durch Depression, wird von der bipolaren affektiven Störung, charakterisiert durch das Auftreten von depressiven und manischen Episoden, unterschieden (23).

Zu den unipolaren affektiven Störungen zählen die leichte depressive Störung (Minor Depression), die schwere depressive Episode (Major Depression), die wiederholte depressive Episode (rezidivierende depressive Störung) und die chronisch depressive Verstimmung (dysthyme Störung) (24).

Die Depression ist eine ernsthafte und häufig vorkommende Erkrankung, welche nicht nur die Lebensqualität enorm einschränken kann, sondern auch zu hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten führt. Die WHO stuft die Depression als die vierthäufigste die Lebensqualität beeinträchtigende Erkrankung weltweit ein (25).

Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 12-17%, die Einjahresprävalenz bei 5-10%. Das weibliche Geschlecht ist etwa doppelt so häufig betroffen wie das männliche Geschlecht. Depressive Episoden kommen in jedem Alter vor, es findet sich bei der Erstmanifestation jedoch ein Häufigkeitsgipfel in der Mitte des dritten Lebensjahrzehnts (26).

4.2 Symptomatik

Tab.3: Symptome der Depression, nach ICD-10 (26)

Hauptsymptome	Zusatzsymptome
- anhaltende Herabgestimmtheit	- reduziertes Selbstwertgefühl
- Interessensverlust, Freudlosigkeit, Aktivitätseinschränkung	- unangemessene Schuldgefühle
- Antriebslosigkeit, Müdigkeit	- Suizidgedanken
	- Konzentrationsstörung, Unentschlossenheit
	- Schlafstörung
	- Appetitverlust oder –steigerung

Die depressive Episode sollte nach der ICD-10 mindestens zwei Wochen dauern, in der Anamnese liegen keine Symptome einer manischen oder hypomanischen Episode vor und der Konsum von psychotropen Substanzen und eine organisch bedingte psychische Störung muss ausgeschlossen werden. Außerdem sollten mindestens zwei der oben genannten Hauptsymptome und ein oder mehr der Zusatzsymptome auftreten (24).

4.3 Einteilung

Nach dem Schweregrad lässt sich die depressive Episode in eine leichtgradige (mindestens zwei der Hauptsymptome und zwei der Zusatzsymptome, siehe Tab.3), mittelgradige (mindestens zwei der Hauptsymptome und drei der Zusatzsymptome) und schwere Depression (drei der Hauptsymptome und mindestens vier der Zusatzsymptome) unterteilen (26).

Frühere Einteilungen unterschieden zwischen der psychogenen, endogenen und somatogenen Depression:

Psychogene Depression:

Hierzu zählen drei Formen, die auf seelische Ursachen zurückgehen: Die reaktive Depression (ausgelöst durch ein schmerzliches Ereignis, wie zum Beispiel einen Trauerfall), die Erschöpfungsdepression (bedingt durch chronischen Druck oder berufliche Überbelastung) und die neurotische Depression (ein traumatisches Ereignis aus der Kindheit wird durch ein aktuelles leidvolles Geschehen reaktiviert) (24).

Endogene Depression:

Diese basieren auf anlagebedingten Faktoren und inkludieren die Altersdepression (Erstmanifestation über 45 Jahre), die monopolare Depression (emotionale Herabgestimmtheit ohne äußeren Anlass) und die zyklische Depression (unregelmäßige depressive und manische Phasen) (24).

Somatogene Depression:

Hier werden organisch bedingte, symptomatische Depressionen zusammengefasst, die die organische Depression (als Folge von Hirnerkrankungen), die symptomatische Depression (ausgelöst durch Erkrankungen, die die Hirnfunktion beeinflussen) und die pharmakogene Depression (durch Medikamente ausgelöst) miteinschließen (24).

4.4 Pathophysiologische Erklärungsmodelle

Da für affektive Störungen eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird, bestehen genetische, neurobiologische, umweltbedingte und auch psychologische Erklärungsmodelle (27).

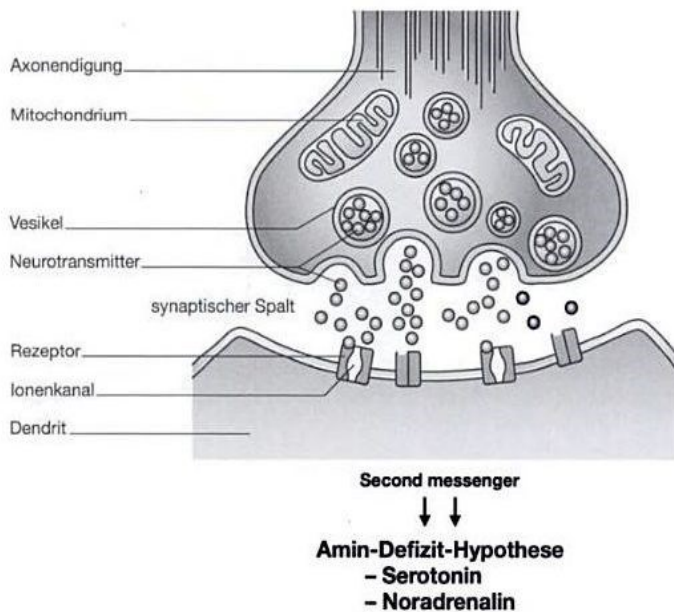
Die Major Depression wird als familiär gehäufte Erkrankung beschrieben, die sich auch aus genetischen Einflüssen ergibt. Genauso signifikant wie die genetischen Bedingungen sind jedoch auch die Umwelteinflüsse (28). Bei den Umweltfaktoren oder psychosozialen Faktoren stehen vor allem kritische Lebensereignisse im Vordergrund. Bei den neurobiologischen Faktoren möchte ich auf die Monoaminmangelhypothese und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse beziehungsweise den Schilddrüsenregelkreis etwas näher eingehen (27).

Monoaminmangelhypothese:

Diese beschreibt ein funktionales Defizit von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Sie wurde von der ursprünglichen Serotoninmangelhypothese weiterentwickelt. In diesem Zusammenhang steht auch die Imbalancehypothese. Sie beschreibt das Überwiegen der cholinergen Transmission bei Depressivität und das Überwiegen der noradrenergen Transmission bei gehobener Stimmung (27).

Unterstützung fand die Monoaminmangelhypothese durch die Erkenntnisse über die Wirkung von Antidepressiva, die durch die Wiederaufnahmehemmung die Konzentration der Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöhen (26).

Abb.2: Schematische Darstellung einer Synapse (26)



Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse bzw. Schilddrüsenregelkreis:

Bei 40-70% der Patienten mit einer depressiven Störung kommt es zu einer erhöhten Freisetzung von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) und somit zu einer erhöhten Ausschüttung vom Adrenokortikotropen Hormon (ACTH) und Hyperkortisolismus (27).

Zudem wird gezeigt, dass depressive Patienten niedrigere Thyroidea-Stimulating-Hormon-(TSH) Plasmakonzentrationen aufweisen. Ebenso kann das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) erhöht sein (26).

Auch chronobiologische Faktoren wie die saisonale Rhythmik, Tagesschwankungen oder Schlafstörungen spielen bei der affektiven Störung eine Rolle (27).

Typischerweise treten Störungen der zirkadianen Rhythmik mit morgendlichen Stimmungstiefs und häufig abendlicher Stimmungsaufhellung oder auch Schlafstörungen mit Früherwachen auf (26).

4.5 Generelle Therapie einer depressiven Episode

Die Standardtherapie besteht aus einer Kombinationstherapie aus Psychotherapie und medikamentöser Therapie. Die antidepressive Medikation wird entsprechend der Symptomatik mit antriebssteigernden oder dämpfenden Antidepressiva durchgeführt (23). Bei depressiv-suizidalen Patienten sollte eher ein sedierendes Antidepressivum wie Mirtazapin ausgewählt werden (24).

Ebenso zu beachten sind unerwünschte Wirkungen wie zum Beispiel sexuelle Dysfunktion, Gewichtszunahme und anticholinerge Nebenwirkungen und das Vorliegen von Kontraindikationen. Dazu gehören beispielsweise die Gabe von Trizyklischen Antidepressiva bei Vorkommen eines Engwinkelglaukoms oder einer Prostatahyperplasie (24).

Eine Wirklatenz von mindestens zwei Wochen ist zu beachten – Nebenwirkungen setzen allerdings unmittelbar nach Therapiebeginn ein. Die Medikation sollte in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Erkrankung in der Regel zwischen sechs bis zwölf Monate eingenommen werden (23).

Antidepressiva wirken stimmungsaufhellend und antriebssteigernd oder anxiolytisch und dämpfend.

Tab.4: Wichtige psychomotorisch aktivierende und psychomotorisch dämpfende Antidepressiva (AD):

Aktivierende AD: (23)

MAO-Hemmer, Monoaminoxidase-Hemmer
Moclobemid
Trizyklische AD
Desipramin, Imipramin, Clomipramin, Nortryptilin
Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer
Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Escitalopram, Fluvoxamin
Selektive Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer
Reboxetin
Selektive Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
Venlafaxin, Duloxetin

Dämpfende AD: (23)

Trizyklische AD
Amitryptilin, Dosulepin, Doxepin, Trimipramin
Serotonin- Wiederaufnahmehemmer und 5-HT₂-Antagonisten
Trazodon

Zu den nicht medikamentösen Therapien zählt die Lichttherapie, eingesetzt bei der saisonalen Depression, die Schlafentzugstherapie und als Ultima Ratio die Elektrokrampftherapie (23).

4.6 Die Depression bei körperlichen Erkrankungen

Näher eingehen möchte ich an dieser Stelle auf die somatogene Depression.

Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen können wie folgt in Zusammenhang gebracht werden:

- Die pharmakologisch induzierte Depression kann z.B. durch Steroide, Betablocker und IFN ausgelöst werden.
- Neurobiologische Faktoren einer somatischen Erkrankung können eine psychische Störung verursachen (z.B. eine Hypothyreose verursacht depressive Symptome).
- Die somatische Störung kann häufig der Entwicklung einer psychischen Erkrankung vorausgehen (z.B. geht Morbus Crohn einer Major Depression voraus).
- Die psychische Erkrankung entwickelt sich in Folge der Chronizität und Prognose der somatischen Erkrankung und der Therapie (z.B. löst eine Tumorerkrankung durch die psychosoziale Belastung, die Dauer der Erkrankung und die damit verbundenen Folgen eine Anpassungsstörung aus).
- Eine psychische Störung geht dem Beginn der körperlichen Erkrankung voraus (z.B. eine depressive Episode beeinflusst den Übergang von akuten zu chronischen Rückenschmerzen).
- Alternativ kann es jedoch auch sein, dass die somatische und die psychische Symptomatik kausal nicht miteinander verbunden sind (29).

Besondere Bedeutung möchte ich der medikamentös induzierten Depression zukommen lassen.

4.6.1 Medikamentös induzierte Depression

Verschiedenste pharmakologische Klassen können depressive Symptome verursachen. Dazu zählen Nichtsteroidale Antirheumatika, Betablocker und Digitalis, Kortikosteroide, Antibiotika, Zytostatika (wie z.B. Interferon), Sympathomimetika und auch Schilddrüsenhormone (29).

Wichtige Voraussetzungen für eine psychotrope Wirkung eines Medikaments sind die Zentralnervensystem-Gängigkeit und Störungen der Blut-Hirn-Schranke wie zum Beispiel bei höherem Alter, Arteriosklerose und zerebraler Ischämie (30).

5. Die Interferon-induzierte Depression

In den Vordergrund rücken möchte ich die, durch das Zytostatikum Interferon-alpha hervorgerufene, Depression. Interferon-alpha findet zunehmend Anwendung in der therapeutischen Medizin.

Eine besondere Rolle spielt es in der Therapie der chronischen Hepatitis C. Wie bereits in früheren Kapiteln erwähnt, ruft eine Behandlung der chronischen HCV-Infektion mit PEG-Interferon häufig unerwünschte psychische Nebenwirkungen hervor. Diese psychischen Nebenwirkungen umfassen Symptome der Depression wie zum Beispiel Stimmungstief, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Appetitverlust und Gewichtsverlust. Ebenfalls können kognitive Defizite wie Gedächtnisstörungen auftreten und auch andere psychiatrische Krankheitsbilder wie Manien und Psychosen. Dies führt bei den Patienten nicht selten zu einer unregelmäßigen Medikamenteneinnahme bis hin zum Therapieabbruch (31).

Tab.5: Studien zur Häufigkeit einer Depression unter IFN-Therapie bei chronischer Hepatitis C

Studie	N	Prävalenz
Bonaccorso et al. (2002) (32)	30	40,7%
Hauser et al. (2002) (33)	39	33%
Dieperink et al. (2003) (34)	55	23%
Horikawa et al. (2003) (35)	99	23,3%
Kraus et al. (2003) (36)	104	35%
Constant et al. (2005) (37)	93	40%
Raison et al. (2005) (38)	162	39%
Wichers et al. (2005) (39)	16	31%
Castera et al. (2006) (40)	98	45%
Dell'Osso et al. (2007) (41)	49	12%
Robaey et al. (2007) (42)	49	38,7%

Castellvi et al. (2009) (43)	204	42%
Prather et al. (2009) (44)	95	22,6%
Franzen et al. (2010) (45)	86	19%
Shakoor et al. (2010) (46)	100	39%
Pavlovic et al. (2011) (47)	74	20%
Su et al. (2010) (48)	132	28%
Baranyi et al. (2013) (49)	41	53,7%

Im Rahmen einer niedrig dosierten IFN-Therapie treten oft psychische Nebenwirkungen auf, die Lebensqualität des Patienten negativ beeinflussen können. Der Schweregrad der durch Interferon-alpha induzierten neuropsychiatrischen Symptome hängt möglicherweise von der Gesamtdosis ab. Schwerere neuropsychiatrische Nebenwirkungen treten häufig bei hoher IFN-Dosis auf. Weniger schwere Nebenwirkungen kommen meist bei chronischer, niedrig dosierter Therapie vor (50).

In einer prospektiven Studie von Lieb et al. (2006) wurden 38 Patienten, die an einer chronischen Hepatitis leiden und mit niedrig dosiertem Interferon-alpha behandelt wurden, 12 Wochen lang während der IFN-Therapie begleitet. Beurteilt wurden eventuelle depressive Symptome mit dem Beck-Depressions-Inventar. Es wurden nur Patienten ohne depressiven Episoden in der Vorgeschichte in die Studie eingeschlossen.

Die Ergebnisse zeigten vor Therapiebeginn bei 8,6% eine milde Depression. Nach 2 Wochen zeigten 11,4% Symptome einer milden Depression, die nach 4 Wochen auf 14,3% stieg. Nach Therapieende zeigten 20% depressive Symptome. 14,3% litten an einer milden bis mittelmäßigen Depression und bei nur 5,7% zeigte sich eine schwere depressive Symptomatik, die eine antidepressive Medikation erforderte (51).

Es gibt eine Reihe von neurobiologischen Mechanismen, die eine IFN-induzierte Depression erklären. Zu diesen Erklärungsmodellen zählen (52):

- Immunologische Mechanismen
- Tryptophan- und Serotoninmangelhypothese
- Hormonelle Veränderungen (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA-Achse) und Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse))

Im nächsten Kapitel möchte ich auf den Zusammenhang zwischen Zytokinen und der Entstehung einer Depression und den dadurch hervorgerufenen Serotoninmangel näher eingehen. Außerdem wird erläutert inwieweit die HPA- bzw. HPT-Achse mit der IFN-induzierten Depression in Beziehung stehen.

5.1 Erklärungsmodelle biologischer Veränderungen während einer IFN-Therapie

5.1.1 Die Induktion von Zytokinen

IFN-alpha beeinflusst mehrere biologische Systeme, die mit der Pathophysiologie einer Depression in Verbindung stehen. Besonders relevant für die Entstehung einer Depression ist ein Serotoninmangel. Die Interferontherapie induziert einen Anstieg proinflammatorischer Zytokine, wie z.B. IL-1 und IL-6 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha).

Der Anstieg der proinflammatorischen Zytokine dürfte mit der Entwicklung einer Depression zusammenhängen. Zytokine führen zu einer verminderten Produktion von Serotonin indem sie das Enzym Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) aktivieren. IDO bewirkt, dass Tryptophan vermehrt zu Kynurenin (Kyn) abgebaut wird.

Die vermehrte Aktivität der IDO führt zu einer Abnahme des Tryptophans und somit zu einer reduzierten Synthese des Serotonins. Die Aktivierung des inflammatorischen Systems ruft so einen Serotoninmangel hervor (31).

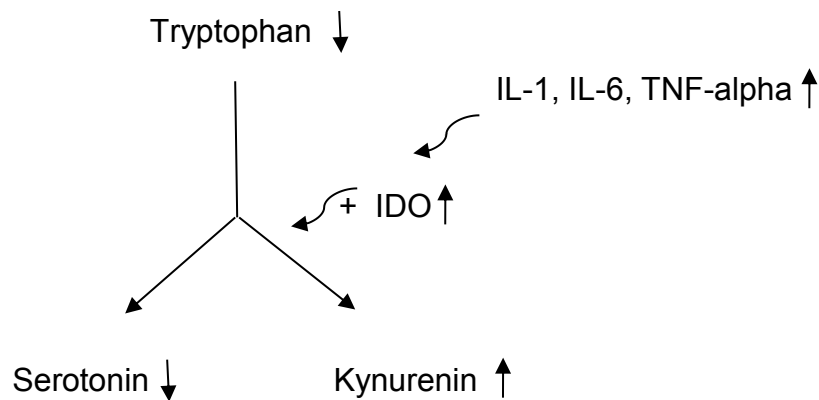
Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO):

Wie bereits oben erwähnt ist IDO ein Enzym, das für die Umwandlung von Tryptophan in Kynurenin verantwortlich ist und von proinflammatorischen Zytokinen stimuliert wird. IDO dürfte bei der Entwicklung IFN-induzierter depressiver Symptome beteiligt sein indem es eine Abnahme der Tryptophan-Verfügbarkeit im Gehirn bewirkt und den Kynurenin-Signalweg einleitet, der zur Produktion neurotoxischer Metabolite führt.

In einer Studie von Wichers et al. (2005) wird die Hypothese, dass IDO eine Rolle in der Pathophysiologie einer depressiven Erkrankung spielt, unterstützt. Allerdings konnte nicht gezeigt werden, dass IDO die Tryptophankonzentration im Gehirn tatsächlich absenkt, sondern, dass die durch den verstärkten Metabolismus von Tryptophan zu Kynurenin

entstehenden neurotoxischen Metabolite mit einer depressiven Symptomatik in Zusammenhang stehen (39).

Abb.3: Beeinflussung des Tryptophanmetabolismus durch IDO (53)



5.1.1.1 Weitere Studienergebnisse

In einer Studie von Kim et al. (2007) wird das Ungleichgewicht der Zytokine in der Pathophysiologie einer nicht durch IFN-induzierten depressiven Störung untersucht. Dabei wurden Messungen von verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. TNF-alpha und IL-6 an 48 Patienten, die an einer depressiven Erkrankung leiden, vorgenommen.

Depressive Symptome wurden mit der Hamilton Depression Rating Scale beurteilt. Die Patienten wurden vor und 6 Wochen nach antidepressiver Therapie evaluiert. Zu Beginn der Therapie waren die TNF-alpha und IL-6 Werte bedeutend höher, IL-2 und IL-4 waren wesentlich niedriger. IL-6 war nach der Therapie signifikant niedriger als vor der Therapie.

Die Studie zeigt, dass die Aktivierung der proinflammatorischen Zytokine und die Inhibition von IL-2 und IL-4 mit der immunologischen Dysregulation bei depressiven Patienten zusammenhängen dürften (54).

Raison et al. (2009) konnten in ihrer Studie zeigen, dass Zytokine eine inflammatorische Antwort im Zentralnervensystem aktivieren können. Diese steht mit dem Serotoninmetabolismus in Verbindung, der wiederum mit der Entstehung einer Depression zusammenhängt. Von 24 Patienten erhielten 12 eine PEG-IFN-Therapie und 12 erhielten keine Therapie.

Rückenmarksflüssigkeit und Blutproben wurden einer Analyse auf proinflammatorischer Zytokine und TNF-alpha unterzogen. Eine depressive Symptomatik wurde mit der Montgomery Asberg Depression Rating Scale bewertet.

Die Resultate zeigten eine signifikante Erhöhung von IL-6 im Liquor bei den mit Interferon behandelten Patienten (55).

Comai et al. (2011) untersuchten den Einfluss einer antiviralen Therapie mit PEG-IFN und Ribavirin auf den Tryptophanmetabolismus und das Auftreten von depressiven Symptomen bei Patienten mit HCV. Hierbei wurden bei 45 mit IFN behandelten Patienten die Tryptophan- und Kynurenin-Serumkonzentrationen zu verschiedenen Zeiten gemessen: vor der Therapie, ein und sechs Monate während der Therapie und drei Monate nach der Therapie. Depressive Symptome wurden mit dem Beck-Depressions-Inventar beurteilt.

Die totale Tryptophan-Serumkonzentration reduzierte sich signifikant nach ein und sechs Monaten Therapie und kehrte drei Monate nach Therapie wieder zu den Ausgangswerten zurück. Dazu im Gegensatz stiegen die Kynureninwerte während der Behandlung an. Depressive Symptome zeigten sich ebenfalls stark vermehrt während der Therapie und entwickelten sich drei Monate nach Therapie wieder zurück.

Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass der durch IDO vermehrte Tryptophanmetabolismus zu einer Abnahme des Tryptophan und damit zu erniedrigten Serotoninwerten führt und mit der Entstehung depressiver Symptome zusammenhängt (56).

5.1.2 Kynurenin

Depressive Symptome können durch IFN-alpha induziert werden indem das serotonerge System beeinflusst wird. Diese neurochemischen Veränderungen betreffen das periphere und zentrale Serotoninsystem, mit erniedrigten peripheren Tryptophanspiegeln, Veränderungen in der zentralen Serotonin-Transportfunktion und Veränderungen der Serotonin-Gehirnrezeptoren.

Einerseits kann IFN direkten Einfluss auf die Serotonin-Neurotransmission im Gehirn ausüben, andererseits moduliert IFN das Serotoninsystem durch die Induktion des Enzyms IDO (57).

Myint et al. (2007) untersuchten bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung in einer Studie die Hypothese der Imbalance zwischen neuroprotektiven und neurodegenerativen Faktoren im Kynureninpathway. Dafür wurden bei depressiven Patienten (N=58) und bei einer gesunden Kontrollgruppe (N=189) Veränderungen von Tryptophan und Kynurenin im Plasma überprüft (58).

Die Ergebnisse zeigten eine geringere Tryptophan-Verfügbarkeit und einen erhöhten Tryptophan-Abbau bei der depressiven Patientengruppe. Dies weist darauf hin, dass das aus dem Abbau von Tryptophan gebildete Kynurenin bei depressiven Patienten schneller metabolisiert wird.

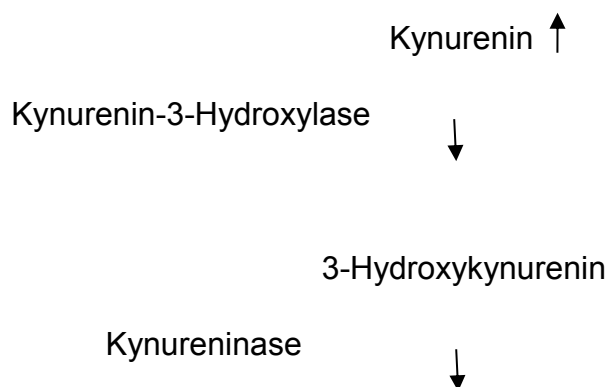
Weiters gab es keine Unterschiede in der Kynurenin-Konzentration zwischen der depressiven Patientengruppe und der Kontrollgruppe, jedoch war die Kynureninsäure-Konzentration im Plasma der depressiven Patientengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Es wird angenommen, dass der Kynurenin-Metabolismus den Quinolinsäureweg bevorzugt.

Die Erkenntnisse dieser Studien unterstützen die Hypothese, dass eine Beeinträchtigung der neuroprotektiven Faktoren im Kynureninweg zur Entwicklung einer Depression beitragen (58).

5.1.2.1 Neurotoxische Kynureninmetabolite

Durch den verstärkten Metabolismus von Tryptophan zu Kynurenin kommt es auch zur Bildung von neurotoxischen Kynureninmetaboliten, wie 3-Hydroxykynurenin (3-OH-Kyn) und Quinolinsäure. 3-Hydroxykynurenin produziert Sauerstoffradikale, die zu einer neuronalen Apoptose führen. Quinolinsäure, ein starker NMDA-Rezeptoragonist, bewirkt eine Überstimulation dieses Rezeptors und führt zu neuronalen Schäden (59). Sowohl eine Überproduktion von reaktiven Sauerstoffradikalen als auch die Atrophie des Hippocampus durch die NMDA-Überstimulation könnten mit einer depressiven Symptomatik in Zusammenhang stehen (57).

Abb.4: Entstehung neurotoxischer Kynureninmetabolite (58)



3-Hydroxyanthranilsäure



Quinolinsäure

Die Beeinflussung des Kynureninwegs führt nicht nur zu neurodegenerativen Veränderungen sondern es können auch neuroprotektive Metabolite entstehen. Dazu gehört die Kynureninsäure, welche einen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonisten darstellt und somit der exzitotoxischen Wirkung der Quinolinsäure entgegenwirkt (57).

Quinolinsäure:

Entdeckt wurde die Exzitotoxizität des Neurotoxins Quinolinsäure in den frühen 1980iger Jahren. Heute sind etliche andere zytotoxische Mechanismen bekannt. Unter anderen fungiert Quinolinsäure als proinflammatorischer Mediator, prooxidatives Molekül und kann die Blut-Hirn-Schranke verändern. Quinolinsäure kann also durch zahlreiche Mechanismen zu einer neuronalen Dysfunktion und auch zum Zelltod führen.

Wie bereits erwähnt führt das Neurotoxin zu einer pathophysiologischen Überaktivierung des NMDA-Rezeptors. Besonders sensibel reagieren Neuronen des Hippocampus, Striatum und Neocortex auf Quinolinsäure. Weiters kann Quinolinsäure zu einem Anstieg der Glutamat-Ausschüttung von Neuronen führen – es kommt zu exzessiv erhöhten Glutamat-Konzentrationen und Neurotoxizität (60).

Die Quinolinsäure fungiert als Neurotoxin im Gehirn, indem Astrozyten aktiviert werden und es kommt zu einer Verstärkung der Entzündungsreaktion im Gehirn. Dabei kommt es zur Expression von Chemokin-Rezeptoren in den Astrozyten, was zu vergleichbaren Effekten wie bei TNF-alpha und IL-1 führen kann (61).

3-Hydroxykynurenin (3-OH-Kyn):

3-OH-Kyn wird in die Zellen durch den Transport von neutralen Aminosäuren transferiert. Nach Interaktion mit zellulärer Xanthinoxidase ist 3-OH-Kyn fähig genügend reaktive Sauerstoffradikale (ROS), wie z.B. Superoxid-Radikale und Hydrogenperoxide zu erzeugen um eine internukleosomale DNA-Spaltung zu induzieren, die zur Apoptose der Zelle führt.

Besonders sensibel sind der Kortex und das Striatum. Eine Überproduktion reaktiver Sauerstoffradikale wird mit einer Depression assoziiert.

Es wird angenommen, dass eine Überproduktion von ROS zu einer erhöhten Aktivität der Monoaminoxidase (MAO) führt. Außerdem können ROS zu einer Destruktion von Phospholipiden führen. Dies führt zu einer Reduktion der Zellmembranviskosität und kann dadurch die Funktion von serotonergen und katecholaminergen Rezeptoren beeinflussen.

All diese Mechanismen werden mit der Entwicklung depressiver Symptome in Verbindung gebracht (57).

5.1.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA-Achse)

Zytokine wie Interferon sind in vielen Regelkreisen involviert. Dazu gehört auch das endokrine System mit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse und der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse.

Bei depressiven Patienten kommt es häufig zu einer Überaktivität der HPA-Achse. Die Aktivität der HPA-Achse wird von der Sekretion von Kortikotropin-Releasing-Faktor (CRF) und Vasopressin aus dem Hypothalamus bestimmt. In der Folge kommt es in der

Hypophyse zur Sekretion von ACTH. Dies führt schließlich zur Stimulation der Nebennierenrinde und das Glukokortikoid Kortisol wird freigesetzt (62).

Eine Überaktivität der HPA-Achse wird insbesondere bei der Major Depression beobachtet. Als eine Ursache für die erhöhte Aktivität wird der reduzierte Rückkoppelungsprozess der endogenen Glukokortikoide vermutet. Diese sind verantwortlich für die Feedbackhemmung von CRF und Vasopressin vom Hypothalamus und direkt von der ACTH-Ausschüttung von der Hypophyse (62).

IFN-alpha scheint für die Produktion und Freisetzung von endogenen Zytokinen, wie IL-1, IL-6 und TNF-alpha verantwortlich zu sein.

Diese proinflammatorischen Zytokine verursachen eine Hyperaktivität der HPA-Achse indem sie die negative Feedbackhemmung der Kortikosteroide stören (63).

Capuron et al. (2003) untersuchten den Zusammenhang zwischen der HPA-Achse in Bezug auf IFN und der Entwicklung einer Major Depression während einer IFN-alpha-Therapie. Hierfür wurden ACTH, Kortisol und IL-6-Plasmakonzentrationen bei 14 Patienten mit einem malignen Melanom, die eine IFN-Therapie erhielten, gemessen.

Bei 7 von 14 Patienten, die eine Major Depression entwickelten, kam es zu einem Anstieg von ACTH und Kortisol, nicht jedoch von IL-6 (64).

In einer anderen Studie wurden 17 HCV-Patienten, die mit IFN-alpha therapiert wurden, untersucht. Es wurden Serum-Zytokinkonzentrationen gemessen, sowie der Tagesmittelwert an Kortisol. Depressive Symptome wurden mit der Montgomery Asberg Depression Rating Scale bewertet. Während der IFN-Therapie korrelierte der Anstieg der Depressionswerte positiv mit IL-2, IL-6 und TNF-alpha. Es gab jedoch keine signifikante Verbindung zwischen den Kortisol- und Depressionswerten.

Wichers et al. (2006) zeigen mit ihrem Ergebnis, dass eine Verbindung zwischen den Zytokinkonzentrationen und einer IFN-induzierten Depression existieren dürfte, jedoch nicht zwischen Kortisol und einer IFN-induzierten Depression (65).

Cassidy et al. (2002) konnten wiederum einen Anstieg von Kortisol und IL-6 feststellen. Dazu wurden bei gesunden Probanden, die drei Millionen Einheiten IFN-alpha erhielten, während einer achtstündigen Periode, Serum-Kortisol und Plasma-IL-6 beurteilt (66).

5.1.4 Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse)

Die Verabreichung von IFN wird auch mit Störungen der Schilddrüsenfunktion assoziiert.

Patienten, die eine IFN-Therapie erhalten, können eine Schilddrüsenerkrankung entwickeln. Als Ursache wird eine Autoimmunreaktion infolge der Stimulation des Immunsystems durch Interferon diskutiert. Zu den klinischen Manifestationen der IFN-induzierten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählen Morbus Basedow, eine Thyreoiditis und eine Hypothyreose (67).

Die Prävalenz IFN-induzierter Endokrinopathien beträgt 7-19%. IFN-alpha scheint Lymphozyten, Makrophagen und neutrophile Funktionen zu stimulieren und einen Anstieg an Zytokinen, speziell IL-6, zu verursachen. Es kommt zu einer erhöhten T-Zell-Aktivierung innerhalb der Schilddrüse und zu einer Überexpression von intrathyreoidalen IL-6, was zu einer Entwicklung einer Thyreoiditis führen kann (68).

An dieser Stelle möchte ich kurz auf den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen und der Depression eingehen.

In einer Studie von Berent et al. (2014) wird die klinische Auswirkung von Schilddrüsenhormonen auf eine depressive Symptomatik untersucht. Ziel war es den Zusammenhang zwischen Thyreotropin-, (TSH), freien Trijodthyronin- (fT3) und freien Thyroxin- (fT4) Spiegel und dem Schweregrad einer Depression zu beurteilen. Die Studiengruppe beinhaltete 44 Patienten.

Die TSH-Messungen wurden bei 43 Patienten mit einer Major Depression vorgenommen und befanden sich im Normbereich. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Korrelation zwischen den fT4-Konzentrationen und dem Schweregrad der Depression, welche mit der

Hamilton Depression Rating Scale bewertet wurde. Außerdem zeigten sich im Vergleich mit weiblichen Patienten bei männlichen Patienten signifikant höhere fT3-Spiegel.

Aus der Studie kann man schließen, dass freie Thyroidhormon-Konzentrationen mit dem Schweregrad einer Depression assoziiert sind (69).

Interferon beeinflusst so auch den thyreotropen Regelkreis, eine weitere Möglichkeit für die Entstehung einer IFN-induzierten Depression.

5.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer IFN-induzierten Depression

Psychische Nebenwirkungen können generell bei jedem Patienten auftreten, dennoch gibt es eine Reihe von Risikofaktoren (70).

Tab.6: Mögliche Risikofaktoren für IFN-induzierte psychische Nebenwirkungen (50)

-
- IFN-Dosis
 - höheres Lebensalter
 - organische Hirnschädigung oder Fehlfunktion (Atrophie, Trauma)
 - Drogen- und Alkoholabhängigkeit
 - HIV-Infektion
 - vorbestehende depressive Episode
 - genetische Prädisposition

Generell ist die Wahrscheinlichkeit schwerer neuropsychiatrischer Nebenwirkungen bei langer Dauer und hoher Dosis von IFN größer. Es scheint jedoch keine Risikofaktoren zu geben, die verlässlich eine IFN-induzierte Depression voraussagen können.

Horikawa et al. (2003) beschreiben in einer Studie mit 92 HCV Patienten, die eine IFN-Therapie erhalten, als einzig relevanten Risikofaktor das fortgeschrittene Alter (35). Andere Studien zeigen, dass Patienten, die eine IFN-induzierte Depression entwickeln, wesentlich höhere subsyndromale Depressionswerte vor dem Beginn einer Therapie mit IFN aufweisen als Patienten, die keine IFN-induzierte Depression entwickeln (33, 34).

Ebenso als Risikofaktor für das Auftreten einer IFN-induzierten depressiven Erkrankung wird die Aktivierung des Immunsystems bezeichnet. In einer prospektiven Studie von Wichers et al. (2006) wird die Hypothese untersucht, ob eine Immunsystemaktivierung beim Ausgangszustand eine IFN-induzierte Depression vorhersagen kann. Hierfür wurden 16 Patienten, die eine IFN-Therapie erhielten und an keiner psychiatrischen Erkrankung litten, in die Studie miteingeschlossen.

Bei den 5 Patienten, die eine Major Depression während der Therapie entwickelten, konnten erhöhte Ausgangskonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 10 (IL-10) festgestellt werden (71).

Tabelle 7 fasst einige Studien zusammen, die auf Risikofaktoren für eine IFN-induzierte Depression eingehen.

Tab.7: Mögliche Risikofaktoren für eine IFN-induzierte Depression

Studie	N	Mögliche Risikofaktoren
Scalori et al. (2000) (72)	67	Patienten mit erhöhten depressiven Ausgangswerten entwickelten nach dreimonatiger IFN-Therapie öfter eine Depression (64,3%), im Vergleich zu den Patienten ohne depressive Ausgangswerte (11,3%)

Ho et al. (2001) (73)	33	Patienten mit einer psychiatrischen Diagnose in der Vorgeschichte entwickelten eher eine depressive Symptomatik
Hauser et al. (2002) (33)	39	Patienten mit einer Major Depression in der Vorgeschichte entwickelten eher eine IFN-induzierte Depression
Raison et al. (2005) (38)	162	Patienten mit erhöhten depressiven Werten in der Ausgangslage entwickelten eher eine IFN-induzierte Depression
Pavlovic et al. (2011) (47)	74	Weibliches Geschlecht als Risikofaktor in der Anfangsphase der IFN-Therapie
Mahajan et al. (2014) (74)	82	Eine IFN-induzierte Depression wird durch depressive Symptome vor der IFN-Therapie beeinflusst

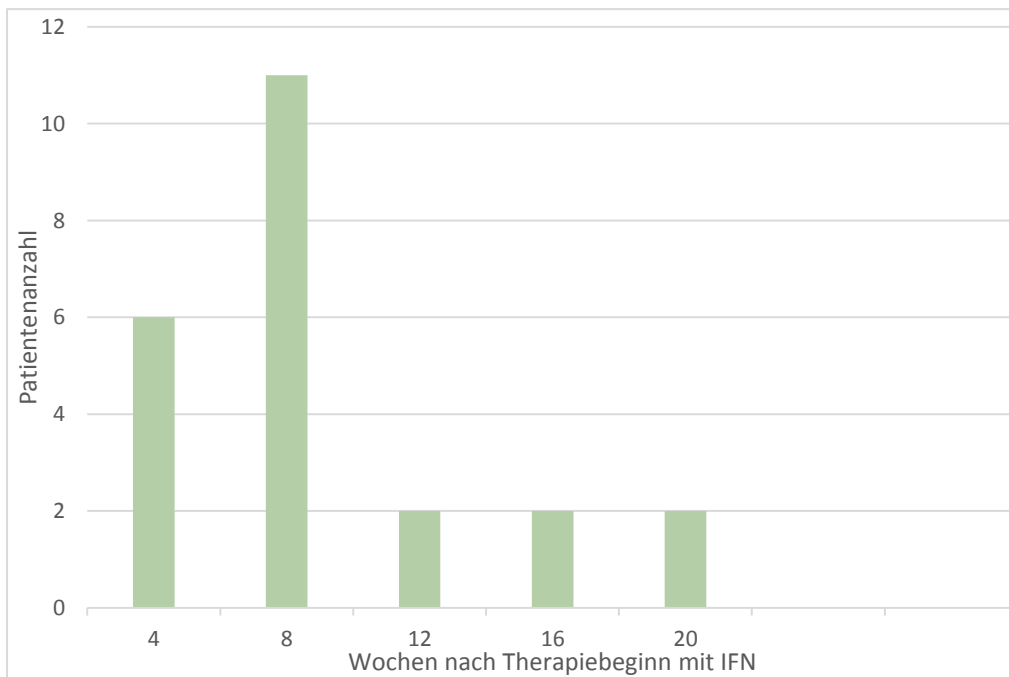
5.3 Dauer bis zum Auftreten depressiver Symptome während einer IFN-Therapie

Eine depressive Symptomatik tritt jedoch meist nicht sofort nach Therapiebeginn ein, sondern braucht einige Zeit bis sie sich entwickelt.

Durchschnittlich dauert es nach Beginn einer antiviralen Therapie mit Interferon zwischen acht bis zwölf Wochen bis sich eventuelle depressive Symptome entwickeln (75).

In einer Studie von Horikawa et al. (2003) wurden 99 HCV Patienten, die eine IFN-Therapie erhielten, auf eine depressive Symptomatik untersucht. Eine Major Depression, beurteilt mit der Hamilton Depression Rating Scale, trat zumindest einmal bei 23 Patienten (23.2%) während der 24-wöchigen Therapie auf. In 73,9% dieser Patienten traten depressive Symptome während der ersten acht Wochen auf (35).

Abb.5: Die Häufigkeit einer IFN-induzierten Depression in Abhängigkeit von der



Dauer der IFN-Therapie (35)

5.4 Therapie der IFN-induzierten Depression

Eine IFN-induzierte Depression ist nicht nur häufig sondern kann auch ein Grund dafür sein die IFN-Dosis zu senken oder die Therapie sogar abubrechen. Auch erfordert das Auftreten einer depressiven Symptomatik während einer Interferontherapie häufig die Einleitung einer geeigneten medikamentösen antidepressiven Therapie (75).

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie von Kraus et al. (2007) wurden 100 ambulante HCV Patienten, die eine antivirale Therapie mit PEG-IFN und Ribavirin erhielten, eingeschlossen. Depressive Symptome wurden mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) bewertet. 28% entwickelten eine depressive Symptomatik, wovon die eine Hälfte einen SSRI (Citalopram) und die andere Hälfte ein Placebo erhielt.

Bei der Gruppe, die mit Citalopram therapiert wurde, kam es zu einer signifikanten Abnahme der HADS-Werte und die Patienten konnten die Interferontherapie wie geplant fortsetzen. Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass eine Therapie mit Citalopram, nachdem depressive Symptome bei HCV Patienten unter einer IFN-Therapie aufgetreten sind, wirkungsvoll war (76).

In Tabelle 8 sind weitere Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva in der Behandlung einer interferoninduzierten Depression zusammengefasst.

Tab.8: Einige Studien zur Behandlung einer IFN-induzierten Depression mit Antidepressiva

Studie	Studientyp	N	Antidepressivum	Ergebnis
Hauser et al. (2002) (33)	offene prospektive Studie	13	20-40mg Citalopram	84,6% sprachen gut auf den SSRI an
Kraus et al. (2002) (77)	offene prospektive Studie	14	20mg Paroxetin	78,6% beendeten die IFN-Therapie
Gupta et al. (2006) (78)	Kohortenstudie	2 1 3	40mg Paroxetin 20mg Citalopram 50mg Sertralin	Jeder der 6 Patienten sprach gut auf den SSRI an und konnte die IFN-Therapie beenden
Kraus et al. (2008) (76)	doppelblinde, Placebo kontrollierte Studie	28	20mg Citalopram	Citalopram war wirksamer als der Placebo

5.4.1 Risiken in der Therapie einer IFN-induzierten Depression

Es gibt einige Risiken für die Verwendung von Antidepressiva während einer IFN-Therapie. Bei der Wahl des Antidepressivums ist die Beeinflussung der Cytochrom-Systeme zu beachten.

Die erkrankte Leber kann die Pharmakokinetik eines Medikaments verändern. Die Fähigkeit der Leber AD zu metabolisieren, kann somit bei Hepatitis C-Patienten eingeschränkt sein. Das Resultat sind höhere Blutplasmaspiegel des Medikaments und damit verbunden auch eine höhere Toxizität und ein Anstieg von Nebenwirkungen. Weiters kann für Patienten mit einer bipolaren Störung oder mit einer positiven Familienanamnese für eine bipolare Störung die Gefahr bestehen, dass die Kombination von IFN mit einem Antidepressivum manische oder hypomanische Episoden auslösen kann.

Eine weitere häufig vorkommende Nebenwirkung bei der HCV-Therapie mit IFN und Ribavirin ist die Thrombozytopenie. Es wurde festgestellt, dass SSRI die Plättchenaggregation hemmen, was zu einem zusätzlichen Risiko in der Kombination mit IFN und Ribavirin führt (75).

5.5 Prävention der IFN-induzierten Depression

Schäfer et al. (2005) untersuchten in einer Studie die prophylaktische Wirkung einer Gabe von Citalopram bei 14 HCV-infizierten Patienten mit psychiatrischen Störungen. Die Patienten erhielten zwei Wochen vor dem Therapiebeginn mit IFN eine antidepressive Therapie mit Citalopram. Eine Vorbehandlung mit Citalopram reduzierte das Auftreten einer Major Depression während der ersten sechs Monate der IFN-Therapie. Ebenso zeigt diese Studie, dass depressive Symptome, die sich durch die antivirale Therapie entwickelten, mit Citalopram verbessert werden können (79).

Ebenso wirkungsvoll zeigte sich der SSRI Paroxetin in der Prävention und auch Behandlung einer IFN-induzierten Depression. In der doppelblinden Studie von Musselman et al. (2001) wurden 20 von 40 Patienten mit einem malignen Melanom zwei Wochen vor der IFN-Therapie und in den ersten zwölf Wochen während der IFN-Therapie

Paroxetin verabreicht. Depressive Symptome entwickelten sich bei 11% in der Paroxetingruppe und bei 45% in der Placebogruppe.

Außerdem musste die IFN-Behandlung aufgrund schwerer depressiver Symptome bei nur einem Patienten in der Paroxetingruppe, jedoch bei sieben Patienten in der Placebogruppe beendet werden (80).

Im Gegensatz dazu zeigten Diez-Quevedo et al. (2011) in ihrer Studie, dass Escitalopram keine präventive Wirkung bei einer IFN-induzierten Depression zeigt. Sie untersuchten in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie die prophylaktische Wirkung von Escitalopram bei einer IFN-induzierten Depression.

In die Studie wurden 133 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion, die eine antivirale Therapie mit IFN erhielten und keine psychiatrischen Störungen zum Therapiebeginn aufwiesen, eingeschlossen. Nur 5.4% zeigten eine Symptomatik einer Major Depression – wobei es keine Unterschiede gab zwischen der Gruppe, die Escitalopram erhielt und der Placebogruppe. Die Ergebnisse zeigten, dass die Gabe eines Antidepressivums bei Patienten mit geringem Risiko für psychiatrische Erkrankungen keine Prävention für die Entstehungen einer IFN-induzierten Depression darstellt (81).

6. Die Manie

In diesem Kapitel möchte ich einen kurzen Überblick über die Manie geben und im darauffolgenden Kapitel wird speziell auf die IFN-induzierte Manie eingegangen.

6.1 Definition und Symptomatik

Es werden die Hypomanie, die Manie ohne psychotischen Symptomen und die Manie mit psychotischen Symptomen unterschieden. Bei der bipolar affektiven Störung oder manisch-depressiven Erkrankung kommt es einerseits zur Manie oder Hypomanie mit vermehrten Antrieb und gehobener Stimmung und andererseits zur depressiven Episode mit Stimmungstief und verminderter Aktivität (23).

Kennzeichen der Manie sind die euphorische Stimmung, die bis zur Aggressivität reichen kann. Die Patienten sind distanzlos, ideenflüchtig und überschätzen sich selbst. Oft kommt es zu sinnlosen Einkäufen, vermindertem Schlafbedürfnis, vermindertem Appetit und vermehrtem sexuellen Interesse (24). Bei der Hypomanie handelt es sich um eine leichtere Form der Manie mit kürzerer Dauer. Außerdem ist der hypomane Patient meist in der Lage sein Verhalten noch ausreichend zu kontrollieren (24).

Typisch für eine Manie ohne psychotischen Symptomen ist eine gehobene oder gereizte Stimmung mit gesteigerter Aktivität und Rededrang, die mindestens eine Woche anhält. Außerdem kommt es zum Verlust sozialer Hemmungen, Ideenflucht, Leichtsinnigkeit und Selbstüberschätzung.

Die Symptomatik einer Manie mit psychotischen Symptomen entspricht der einer Manie, jedoch kommen Wahn oder Halluzinationen hinzu. Diese sind von den typischen schizophrenen Symptomen, wie zum Beispiel bizarren Wahngedanken abzugrenzen (27).

Tab.9: Diagnostische Kriterien für die Manie und die Hypomanie nach ICD-10 (24)

Manie	Hypomanie
- gehobene oder gereizte Stimmung über mindestens eine Woche	- gehobene oder gereizte Stimmung an mindestens 4 aufeinanderfolgenden Tagen
- mindestens 3 der folgenden Merkmale: gesteigerte Aktivität, Gesprächigkeit, Libido, rücksichtsloses Verhalten, Größenideen, Ablenkbarkeit, Ideenflucht, vermindertes Schlafbedürfnis	- mindestens 3 der folgenden Merkmale: gesteigerte Aktivität, Gesprächigkeit, Libido, Geselligkeit, übertriebene Einkäufe, Ablenkbarkeit
- schwere Beeinträchtigung des täglichen Lebens	- Beeinträchtigung des täglichen Lebens
- Vorhandensein von psychotischen Symptomen	

Bei der bipolar affektiven Störung leiden die Betroffenen an manischen und depressiven Episoden (Bipolar I) bzw. an hypomanischen und depressiven Episoden (Bipolar II). Bei schnellem Phasenwechsel, Rapid Cycling, kommt es zu mehr als vier Zyklen pro Jahr. Treten Stimmungsschwankungen innerhalb von Tagen oder Stunden auf spricht man von Ultra Rapid Cycling (23).

6.2 Therapie

Die Therapie einer schweren akuten manischen Episode sollte unter stationären Bedingungen erfolgen. Eine Reizabschirmung sowie ein für den Patienten geschützter Bereich sind sehr wichtig, allerdings gestaltet sich dies oft aufgrund der fehlenden Einsichtsfähigkeit des Patienten und seiner euphorischen Stimmung schwierig.

Benzodiazepine wie Diazepam und Lorazepam kommen häufig zur initialen Sedierung zum Einsatz. Bei der klassischen euphorischen Manie ist Lithium der Goldstandard der medikamentösen Therapie.

Lithium wird angewendet bei der euphorischen und gereizten Manie und wird auch als Stimmungsstabilisierer zur Phasenprophylaxe eingesetzt. Eine Alternative stellen Valproat und atypische Neuroleptika wie Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol (Abilify) dar, welche bei den Rapid Cyclern und auch bei Patienten mit gemischten Episoden dem Lithium häufig überlegen sind (82).

20-40% der mit Lithium behandelten Patienten sind Non-Responder. Therapiealternativen stellen Carbamazepin oder Valproinsäure dar. Bei Substanzabhängigkeit kann die Rate an Lithium-Non-Respondern auf bis zu 80% steigen. Ist eine Monotherapie nicht ausreichend, kann eine Kombinationstherapie angewandt werden. Allerdings kann es bei Kombinationstherapien vermehrt zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen (27).

7. Die Interferon-induzierte Manie

Interferon kann nicht nur eine depressive Symptomatik als Nebenwirkung der Hepatitis C-Therapie verursachen, sondern könnte auch manische Zustandsbilder induzieren. Die Manie ist eine bestätigte Komplikation der IFN-Therapie und in vielen Fällen führt das Auftreten von manischen Symptomen zum Therapieabbruch (83).

7.1 Fallberichte zur IFN-induzierten Manie

Ein Fallbericht beschreibt einen 29-jährigen Patienten mit chronischer Hepatitis B, ohne psychiatrischen Diagnosen in der Vorgeschichte, der sich nach siebenmonatiger Therapie mit IFN und Ribavirin mit einer manischen Symptomatik mit bizarrem Verhalten, lautem Gelächter, vermehrte Gesprächigkeit und Schlaflosigkeit für drei Tage vorstellte.

Außerdem gab der Patient Ablenkbarkeit, Hyperaktivität, Ideenflucht und Gereiztheit an. Die IFN-alpha Therapie wurde abgebrochen und eine Therapie mit Haloperidol wurde

eingeleitet. Die Symptome klangen während der nächsten sieben Tage ab und nach einem Monat konnte das Antipsychotikum wieder abgesetzt werden (84).

Fallberichte sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Tab.10: Fallberichte IFN-induzierter Manien

Fall	Patient	Erkrankung	IFN- Behandlungsdauer bis zum Auftreten manischer Symptome	Dosis
Kanno et al. (1999) (85)	männlich, 35 Jahre	HCV	6 Wochen	5 Millionen Einheiten pro Tag
Onyike et al. (2004) (83)	männlich, 39 Jahre	HCV	3 Wochen	180 µg pro Woche
Quarantini et al. (2006) (86)	männlich, 48 Jahre	HCV	8 Wochen	180 µg pro Woche
Altindag et al. (2001)	Männlich, 29 Jahre	HBV	28 Wochen	nicht bekannt
Basanth et al. (2007) (87)	weiblich, 21 Jahre	HBV	3 Wochen	5 Millionen Einheiten
Banerjee et al. (2007) (88)	männlich, 21 Jahre	HBV	21 Wochen	5 Millionen Einheiten pro Tag
Enudi et al. (2009) (89)	männlich, 30 Jahre	Malignes Melanom	3 Wochen	10-20 Millionen Einheiten

In einer Studie von Constant et al. (2005) werden Stimmungsänderungen während einer IFN-alpha Therapie plus Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht. Dazu wurden bei 93 Patienten vor Therapiebeginn und nach 4 und 12 Wochen während der antiviralen Therapie neuropsychiatrische Beurteilungen vorgenommen. 10% zeigten nach Behandlungsbeginn eine Manie und 15% eine Hypomanie (37).

7.2 Risikofaktoren für die IFN-induzierte Manie

Es gibt derzeit noch keine Beweise dafür, dass eine Depression in der Vorgeschichte und die Einnahme von Antidepressiva Risikofaktoren für die Entwicklung einer IFN- induzierten Manie darstellen. Es wurde jedoch beobachtet, dass das Risiko für eine IFN- induzierte Manie, wie für andere psychiatrische Nebenwirkungen, von der IFN-Dosis abhängig sein kann und höher bei Patienten mit subklinischen neurologischen Störungen sein dürfte (83). Greenberg et al. (2000) weisen darauf hin, dass durch IFN ein Risiko für Patienten besteht eine Hypomanie oder Manie zu entwickeln wenn IFN-Dosen fluktuieren (90).

Raison et al. schließen nicht aus, dass es bei der IFN-induzierten Manie ähnliche Risikofaktoren gibt wie bei der IFN-induzierten Depression. Ein Beispiel dafür wäre, dass Patienten mit einer prämorbidem bipolaren Störung oder manischen/hypomanischen Episoden in der Vorgeschichte eher eine IFN-induzierte Manie entwickeln. Außerdem deuten rezidivierende depressive Episoden mit frühzeitigem Krankheitsbeginn auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer IFN-induzierten Manie hin (91).

Tab.11: Mögliche Risikofaktoren für eine IFN-induzierte Manie

-
- IFN-Dosis
 - vorbestehende neurologische Störungen (zerebrale Atrophie, Hirnmetastasen)
 - schwankende IFN-Dosen
 - vorbestehende bipolare Störung, manische/hypomanische Episoden in der Vorgeschichte
 - rezidivierende depressive Episoden mit frühzeitigem Krankheitsbeginn
-

7.3 Therapie der IFN-induzierten Manie

Eine wirksame Maßnahme zur Behandlung der IFN-induzierten Manie kann die Dosisreduktion von IFN sein. Gelegentlich können schwere manische Episoden auch einen Therapieabbruch bedingen. Bei anhaltender Symptomatik oder schwerem Verlauf der Manie ist eine psychopharmakologische Therapie unter Beobachtung der Symptomatik und der Lebersituation nötig (83).

In einem Fallbericht werden drei Fälle einer IFN-induzierten Manie während der Behandlung eines Malignen Melanoms beschrieben. Manische Symptome traten nach Beendigung der IFN-Therapie, nach Dosisreduktion oder als Switch-Effekt, also nach Einleitung einer antidepressiven Therapie aufgrund einer IFN-induzierten Depression, auf. In dieser Studie zeigte sich Gabapentin wirkungsvoll in der Behandlung der akuten Manie (90).

8. Die Psychose

In diesem Kapitel folgt zunächst eine kurze theoretische Übersicht über die Psychose, anschließend wird auf die IFN-induzierte Psychose Bezug genommen.

8.1 Definition und Symptomatik

Der Begriff Psychose umfasst schwere psychische Erkrankungen, die die Lebensbewältigung, den Bezug zur Wirklichkeit und die Einsichtsfähigkeit beeinträchtigen können (24).

Man spricht von einer Psychose, wenn produktive Symptome wie Wahn und Halluzination auftreten. Außerdem können in Rahmen einer Psychose schwere Erregungszustände, anhaltender sozialer Rückzug, ausgeprägte psychomotorische Hemmung und katatone Symptome vorliegen. Ebenso werden Zustände mit formalen Denkstörungen wie Inkohärentes und zerfahrenes Denken als Psychose bezeichnet (92).

Man unterscheidet zwei Formen von Denkstörungen: formale Denkstörungen (Gedankenabreißen, inkohärentes und zerfahrenes Denken, Neologismen) und inhaltliche Denkstörungen (Wahn). Beim Wahn können formale Wahnmerkmale (Wahnwahrnehmung, Wahneinfall, Wahngedanken, Wahndynamik) von inhaltlichen Merkmalen (Beziehungswahn, Verfolgungswahn, Schuldwahn, Größenwahn) unterschieden werden.

Sinnestäuschungen sind Störungen der Wahrnehmung. Bei den Halluzinationen kann man zwischen akustischen, optischen, taktilen, olfaktorischen und gustatorischen Halluzinationen differenzieren (24).

8.2 Generelle Therapie einer psychotischen Erkrankung

Das Therapiekonzept der Psychosen umfasst eine pharmakologische, psychotherapeutische, psychoedukative und soziotherapeutische Behandlung (24).

Die medikamentöse Therapie beinhaltet bei einer akut psychotischen Symptomatik neben der Verabreichung von Antipsychotika meist eine zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen zur Sedierung und Anxiolyse (27).

Tab.12: Typische und Atypische Antipsychotika (93)

Typische Antipsychotika	Atypische Antipsychotika
Phenothiazine	Amisulprid, Aripiprazol, Cozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin
Chlorpromazin, Fluphenazin, Levomepromazin, Perphenazin, Promazin, Thioridazin	
Thioxanthene	
Chlorprothixen, Zuclopenthixol	
Butyrophenone	
Benperidol, Bromperidol, Haloperidol, Melperon, Pipamperon	
Diphenylbutylpiperidine	
Fluspirilen, Pimozid	

9. Die Interferon-induzierte Psychose

Wenn auch selten, können sich während einer IFN-Therapie auch Psychosen entwickeln. Wenn psychotische Symptome auftreten, bleiben sie meist nur während der Zeit in der IFN verabreicht wird, bestehen und die Symptomatik verschwindet normalerweise wieder kurz nach Absetzen des Interferons (94).

9.1 Fallberichte zu IFN-induzierten Psychosen

Ein Fallbericht beschreibt eine 21-jährige Studentin, die eine akute Psychose nach einer Injektion mit IFN-alpha entwickelte. Zehn Tage nach der Injektion mit 180g PEG-INF zeigte die freiwillige Teilnehmerin der gesunden Kontrollgruppe einer klinischen Studie psychotische Symptome einschließlich Wahnvorstellungen, Ängstlichkeit und Halluzinationen. Es existierten keine psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte, allerdings war die psychiatrische Familienanamnese positiv.

Die psychotische Symptomatik besserte sich erst zwei Monate nach einer Kombinationstherapie mit Benperidol, Risperidon, Chlorprothixen und Lorazepam. Es wird angenommen, dass die psychotische Symptomatik durch das IFN ausgelöst wurde (95).

Cheng et al. (2009) berichten in einem Fallbericht über einen 30 Jahre alten männlichen Patienten mit HCV, der während seiner Therapie mit IFN-alpha und Ribavirin eine akute Psychose entwickelte. Die Symptomatik äußerte sich mit Verfolgungswahn und auditiven Halluzinationen mit anschließendem Selbstmordversuch.

Eine medikamentöse Behandlung mit Amisulprid für sechs Wochen und Risperidon für weitere sechs Wochen führten nicht zum Abklingen der Symptomatik. Eine deutliche Besserung der psychotischen Symptome wurde erst mit einer Therapie mit Quetiapin erreicht (96).

In einem anderen Fall wird über einen 29-jährigen Patienten mit HCV berichtet, der nach einer elfmonatigen kontinuierlichen Therapie mit Interferon (6 Millionen Einheiten) Verfolgungswahn, auditive Halluzinationen, Schlaflosigkeit und psychomotorische Unruhe entwickelte. Es gibt eine positive psychiatrische Familienanamnese und Cannabiskonsum seit dem 15. Lebensjahr, welchen er mit der Diagnose einer Hepatitis C beendete. Die psychotischen Symptome klangen unter einer Therapie mit Risperidon und den Abbruch der IFN-Therapie nach fünf Tagen ab. Die IFN-Therapie wurde aufgrund der Assoziation mit dem Auftreten der psychotischen Symptomatik nicht wiedereingeführt. In der Verlaufskontrolle während der folgenden fünf Monate zeigte der Patient nicht mehr psychotische Symptome (97).

Sockalingam et al. (2005) beschreiben einen Fall eines 42-jährigen Patienten mit chronischer Hepatitis C, der eine IFN-induzierte psychotische Symptomatik entwickelte.

Zwei Wochen vor Beendigung der 48-wöchigen Therapie mit IFN und Ribavirin traten Schlaflosigkeit, Suizidgedanken und paranoides Denken auf, welches sich in der Überzeugung des Patienten äußerte, dass er von Gott spezielle Fähigkeiten geschenkt bekommen hat, die ihm die Fähigkeit verliehen Kriminelle auf der Straße zu identifizieren. Der Patient wies keine psychiatrischen Vorerkrankungen auf, jedoch existierten ein Alkohol-, Kokain- und Marihuanamissbrauch in der Vorgeschichte.

Eine Therapie mit Risperidon und Olanzapin besserte die schwere psychotische Symptomatik. Allerdings entwickelte der Patient anschließend depressive Symptome mit Energieverlust, Rückzugsverhalten und passive Suizidgedanken, welche sich nach zwei Wochen durch eine Behandlung mit Citalopram verbesserte.

Dieser Fall hebt die unvorhersehbare Entstehung einer durch IFN-alpha induzierten Major Depression und einer Psychose hervor und unterstützt die Hypothese, dass psychotische Symptome möglicherweise dazu tendieren erst zu einem späteren Zeitpunkt in der Therapie mit IFN aufzutreten (98).

Leider gibt es keine eindeutigen prädiktiven Faktoren, die für eine Entwicklung einer IFN-induzierten Psychose herangezogen werden können. Allerdings werden psychische Erkrankungen in der Vorgeschichte, Hirnfunktionsstörungen und Suchtverhalten für gewöhnlich vor einer IFN-Therapie berücksichtigt und als relative Kontraindikation betrachtet (97).

Silverman et al. (2010) berichten, dass bei einer IFN-induzierten Psychose die Möglichkeit einer IFN-basierten Therapie nicht ausgeschlossen werden muss. Eine enge Zusammenarbeit einer psychiatrischen und somatomedizinischen Versorgung und eine individuelle personenorientierte Entscheidungsfindung bezogen auf biologische und psychosoziale Umstände sind jedoch unumgänglich (99).

10. Diskussion

Da die HCV-Infektionsrate der Bevölkerung kontinuierlich ansteigt, erhöht sich auch die Anzahl der Patienten, die eine Therapie mit antiviral wirksamen Substanzen wie Interferon und Ribavirin benötigen. IFN-alpha bringt ein erhebliches Risiko mit sich psychische Nebenwirkungen zu entwickeln, daher muss dem Management, der durch IFN-induzierten psychischen Erkrankung, zunehmend Bedeutung zugesprochen werden (83). Das Spektrum IFN-induzierter psychischer unerwünschter Wirkungen ist breit und reicht von depressiven Symptomen bis hin zu manischen Episoden mit Unruhe und Reizbarkeit. IFN-alpha wurde auch in seltenen Fällen mit der Entwicklung einer Psychose assoziiert (22).

Eine depressive Symptomatik tritt während einer IFN-Therapie weitaus häufiger auf als manische oder psychotische Symptome (49, 37, 93).

Ein Nebenwirkungsmanagement bezogen auf eine depressive, manische oder psychotische Symptomatik während einer antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C hat besondere Bedeutung für einen effektiven und dauerhaften Therapieerfolg. Psychische Krankheitsbilder kommen während einer IFN-Therapie häufig vor und können für die Betroffenen sehr belastend sein. Nicht selten kommt es zu einem frühzeitigen Therapieabbruch, der jedoch bei rechtzeitiger und adäquater Behandlung verhindert werden kann.

Aus diesem Grund sind eine richtige Diagnostik, Screening von Risikofaktoren und das psychiatrische Monitoring während der antiviralen Therapie äußerst wichtig (100).

Bereits vor einer Therapie ist eine psychiatrische Exploration, um das Risikoprofil des Patienten einschätzen zu können und eine eventuelle interdisziplinäre Betreuung zu organisieren, sinnvoll. Zu den allgemeinen Behandlungsmöglichkeiten zählen eine ausführliche Aufklärung, Beratung, engmaschige Betreuung, Schlafregulation, medikamentöse Therapie und wenn nötig eine IFN-Dosisreduktion bzw. Behandlungspause. (70)

Eine psychotherapeutische Begleitung wäre mit Sicherheit förderlich, ist jedoch bisher ungenügend wissenschaftlich abgesichert und als ständige Begleitung zur antiviralen Therapie aufwendig. Ein Austausch mit anderen Betroffenen z.B. in Selbsthilfegruppen wird empfohlen. Sollte es zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommen, muss eine Änderung der psychopharmakologischen Therapie (Dosisanpassung, Umstellung des Medikaments) oder auch eventuell ein Abbruch der antiviralen Therapie in Erwägung gezogen werden (100).

Es gibt eine Reihe von Risikofaktoren, die für eine Entwicklung einer IFN-induzierten psychischen Störung verantwortlich sein könnten. Eine hohe IFN-Dosis (57, 82), vorbestehende psychische Störungen (33, 62, 95) und besonders depressive Symptome in der Ausgangslage (61, 38) werden mit einer erhöhten Inzidenz für IFN-induzierte psychische Nebenwirkungen assoziiert.

Biologische Parameter spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung IFN-induzierter psychischer Störungen. Etliche Studien unterstützen die Hypothese, dass Veränderungen des inflammatorischen Systems (Erhöhung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, (54)) und auch des endokrinen Systems (Überaktivierung der HPA-Achse, (64)) mit einer Depression zusammenhängen könnten.

Unter Berücksichtigung der hohen Inzidenz IFN-induzierter depressiver Symptome, ist es von großer Bedeutung, dass bei Patienten, bei denen eine Therapie mit IFN in Betracht gezogen wird, eine psychiatrische Abklärung Teil des Screeningverfahrens ist und dass diese Patienten auch während der Therapie eine regelmäßige psychiatrische Beurteilung erhalten.

11. Literaturverzeichnis

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(2):107-15.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
3. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T. *Duale Reihe Innere Medizin*: Thieme; 2012. 587,99-601 p.
4. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2008;13(21).
5. Branch AD, Seeff LB. *Hepatitis C: State of the Art at the Millennium*: Thieme Medical Publishers, Incorporated; 2000. 2,3,159-63 p.
6. Hof H, Dörries R. *Medizinische Mikrobiologie*: Thieme; 2014. 157, 206 p.
7. Gallin JI, Fauci AS, Liang TJ, Hoofnagle JH. *Hepatitis C*: Elsevier Science; 2000. 2 p.
8. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, Zakim D. *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*: Saunders/Elsevier; 2011. 567-70 p.
9. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*. 2011;378(9791):571-83.
10. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Annals of internal medicine*. 2000;132(4):296-305.
11. Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J. *Gastroenterologie in Klinik und Praxis: Das komplette Referenzwerk für Klinik und Praxis*: Thieme; 2007. 1323,7 p.
12. Maier KP. *Akute und chronische Hepatitis C: Epidemiologie - Diagnostik - Therapie*; 47 Tabellen: Thieme; 2002. 38,9 p.
13. Fassio E. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2010;9(Suppl):119-22.
14. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;963(1):13-20.
15. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;9(1):34.
16. Krajden M. Hepatitis C virus diagnosis and testing. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Sante'e Publique*. 2000:S34-S9.
17. Ferenci P. Chronische Hepatitis C-Aktuelle Entwicklungen seit dem Österreichischen Therapiekonsensus 2005: Die maßgeschneiderte Therapie. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2006;4(1):12-4.
18. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g3308.
19. Andronescu D, Diaconu S, Tiuca N, Purcarea RM, Andronescu CI. Hepatitis C treatment & management. *Journal of medicine and life*. 2014;7(1):31-6.
20. Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(13):1195-206.

21. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(18):1827-38.
22. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α . *CNS drugs*. 2005;19(2):105-23.
23. Poehlke T. *Psychiatrie: Thieme*; 2009. 25,7,8,99 p.
24. Rothenhäusler HB, Täschner KL. *Kompendium Praktische Psychiatrie: Springer*; 2013. 8,9,175-8,278,80-81,84,93,98,99,309,13,23,24,26 p.
25. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, De Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*. 2011;9(1):90.
26. Müller N, Strobach D. *Depressionen: Krankheitsbild und Therapie ; mit 33 Tabellen und 11 Kasuistiken ; [in Bayreuth, Deggendorf, Kempten, München, Nürnberg, Regensburg, Rosenheim und Würzburg]: Govi-Verlag; 2005. 11,3,6-8 p.*
27. Kasper S, Volz HP. *Psychiatrie und Psychotherapie compact: Das gesamte Facharztwissen: Thieme; 2014. 132,9,40,44,54 p.*
28. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Genetic Epidemiology*. 2000;157(10).
29. Härter M, Baumeister H, Bengel J. *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen: Springer Berlin Heidelberg; 2007. 3,4 p.*
30. Lange-Asschenfeldt C, Niebling W. *Durch Medikamente ausgelöste psychische Erkrankungen. Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie: Springer; 2008. p. 140-5.*
31. Faith RE, Murgo AJ, Good RA, Plotnikoff NP. *Cytokines: Stress and Immunity, Second Edition: CRC Press; 2006. 350,2-3 p.*
32. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *Journal of affective disorders*. 2002;72(3):237-41.
33. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling M, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Molecular psychiatry*. 2001;7(9):942-7.
34. Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon- α -2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. 2003;44(2):104-12.
35. Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *General hospital psychiatry*. 2003;25(1):34-8.
36. Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(6):708-14.
37. Constant A, Castera L, Dantzer R, Couzigou P, de Ledinghen V, Demotes-Mainard J, et al. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66(8):1050-7.
38. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66(1):41.
39. Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpe S, Maes M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry*. 2005;10(6):538-44.
40. Castera L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, BERNARD PH, De Ledinghen V, et al. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects

- during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(8):1223-30.
41. Dell'Osso L, Pini S, Maggi L, Rucci P, Del Debbio A, Carlini M, et al. Subthreshold mania as predictor of depression during interferon treatment in HCV+ patients without current or lifetime psychiatric disorders. *Journal of Psychosomatic Research*. 2007;62(3):349-55.
 42. Robaey G, De Bie J, Wichers MC, Bruckers L, Nevens F, Michielsen P, et al. Early prediction of major depression in chronic hepatitis C patients during peg-interferon alpha-2b treatment by assessment of vegetative-depressive symptoms after four weeks. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(43):5736-40.
 43. Castellvi P, Navines R, Gutierrez F, Jimenez D, Marquez C, Subira S, et al. Pegylated interferon and ribavirin-induced depression in chronic hepatitis C: role of personality. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(6):817.
 44. Prather AA, Rabinovitz M, Pollock BG, Lotrich FE. Cytokine-induced depression during IFN- α treatment: The role of IL-6 and sleep quality. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009;23(8):1109-16.
 45. Franzen PL, Buysse DJ, Rabinovitz M, Pollock BG, Lotrich FE. Poor sleep quality predicts onset of either major depression or subsyndromal depression with irritability during interferon-alpha treatment. *Psychiatry research*. 2010;177(1):240-5.
 46. Shakoor A, Shafqat F, Mehmud T, Akram M, Riaz S, Iqbal Z, et al. Frequency of depression and somatic symptoms in patients on interferon alpha/ribavirin for chronic hepatitis C. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 2010;22(4):6-9.
 47. Pavlovic Z, Delic D, Maric NP, Vukovic O, Jasovic-Gasic M. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. *Psychiatria Danubina*. 2011;23(4):370-7.
 48. Su K-P, Huang S-Y, Peng C-Y, Lai H-C, Huang C-L, Chen Y-C, et al. Phospholipase A2 and Cyclooxygenase 2 Genes Influence the Risk of Interferon- α -Induced Depression by Regulating Polyunsaturated Fatty Acids Levels. *Biological Psychiatry*. 2010;67(6):550-7.
 49. Baranyi A, Meinitzer A, Stepan A, Putz-Bankuti C, Breitenacker RJ, Stauber R, et al. A biopsychosocial model of interferon-alpha-induced depression in patients with chronic hepatitis C infection. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2013;82(5):332-40.
 50. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, et al. Interferon alpha (IFN α) and psychiatric syndromes: a review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2002;26(4):731-46.
 51. Lieb K, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Janssen G, et al. Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFNalpha): results from a prospective study. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2006;21(3):204-10.
 52. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2002;16(5):513-24.
 53. Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clinica Chimica Acta*. 2006;364(1-2):82-90.
 54. Kim Y-K, Na K-S, Shin K-H, Jung H-Y, Choi S-H, Kim J-B. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(5):1044-53.
 55. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(4):296-303.
 56. Comai S, Cavalletto L, Chemello L, Bernardinello E, Ragazzi E, Costa CV, et al. Effects of PEG-interferon alpha plus ribavirin on tryptophan metabolism in patients with

- chronic hepatitis C. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2011;63(1):85-92.
57. Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2004;29(1):11.
58. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord*. 2007;98(1-2):143-51.
59. Wichers M, Koek G, Robaey G, Verkerk R, Scharpe S, Maes M. IDO and interferon- α -induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Molecular psychiatry*. 2005;10(6):538-44.
60. Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *The FEBS journal*. 2012;279(8):1356-65.
61. Guillemin GJ, Croitoru-Lamoury J, Dormont D, Armati PJ, Brew BJ. Quinolinic acid upregulates chemokine production and chemokine receptor expression in astrocytes. *Glia*. 2003;41(4):371-81.
62. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in neurosciences*. 2008;31(9):464-8.
63. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005;29(2):201-17.
64. Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Miller AH. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(7):1342-5.
65. Wichers MC, Kenis G, Koek GH, Robaey G, Nicolson NA, Maes M. Interferon- α -induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *Journal of psychosomatic research*. 2007;62(2):207-14.
66. Cassidy EM, Manning D, Byrne S, Bolger E, Murray F, Sharifi N, et al. Acute effects of low-dose interferon- α on serum cortisol and plasma interleukin-6. *Journal of Psychopharmacology*. 2002;16(3):230-4.
67. Jadali Z. Autoimmune thyroid disorders in hepatitis C virus infection: Effect of interferon therapy. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(1):69-75.
68. Tran HA, Reeves GE. The Spectrum of Autoimmune Thyroid Disease in the Short to Medium Term Following Interferon-. *International journal of endocrinology*. 2009;2009.
69. Berent D, Zboralski K, Orzechowska A, Galecki P. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder. *Molecular biology reports*. 2014;41(4):2419-25.
70. Schäfer M. Hepatitis-C-Therapie: Management psychiatrischer Nebenwirkungen von Interferon alfa: Thieme; 2004. 5 p.
71. Wichers MC, Kenis G, Leue C, Koek G, Robaey G, Maes M. Baseline immune activation as a risk factor for the onset of depression during interferon-alpha treatment. *Biological psychiatry*. 2006;60(1):77-9.
72. Scalori A, Apale P, Panizzuti F, Mascoli N, Pioltelli P, Pozzi M, et al. Depression during interferon therapy for chronic viral hepatitis: early identification of patients at risk by means of a computerized test. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000;12(5):505-9.
73. Ho SB, Nguyen H, Tetrack LL, Opitz GA, Basara ML, Dieperink E. Influence of psychiatric diagnoses on interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in a veteran population. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(1):157-64.
74. Mahajan S, Avasthi A, Grover S, Chawla YK. Role of baseline depressive symptoms in the development of depressive episode in patients receiving antiviral therapy for hepatitis C infection. *J Psychosom Res*. 2014;77(2):109-15.

75. Asnis GM, De La Garza R. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(4):322-35.
76. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2008;57(4):531-6.
77. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(6):1091-9.
78. Gupta RK, Kumar R, Bassett M. Interferon-induced depressive illness in hep C patients responds to SSRI antidepressant treatments. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2006;2(3):355-8.
79. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2005;42(6):793-8.
80. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *The New England journal of medicine*. 2001;344(13):961-6.
81. Diez-Quevedo C, Masnou H, Planas R, Castellví P, Giménez D, Morillas RM, et al. Prophylactic treatment with escitalopram of pegylated interferon alfa-2a-induced depression in hepatitis C: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(4):522.
82. Möller HJ. *Therapie psychischer Erkrankungen*: Thieme; 2006. 346,51,59,61,531,4 p.
83. Onyike CU, Bonner JO, Lyketsos CG, Treisman GJ. Mania during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(3):429-35.
84. Altindag A. Interferon-alpha-induced mood disorder with manic features. *General Hospital Psychiatry*. 2001;23(3):168-70.
85. Kanno A, Yamada M, Abe M, Okamoto Y. A case of interferon alpha-induced manic psychosis in chronic hepatitis C. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1999;187(1):79-82.
86. Quarantini LC, Cruz SC, Batista-Neves SC, Parana R, Miranda-Scippa A, Bressan RA. Psychosis during peginterferon-alpha 2a and ribavirin therapy: case report. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2006;10(6):406-7.
87. Basanth K, Jacob R, Jacob K. Mania associated with interferon α 2b treatment. *Journal of postgraduate medicine*. 2006;52(3):207.
88. Banerjee A, Jain G, Grover S, Singh J. Mania associated with interferon. *J Postgrad Med*. 2007;53(2):150.
89. Enudi W, Udolu OJ. Neuropsychiatric complications associated with interferon - alpha -2b treatment of malignant melanoma. *African journal of psychiatry*. 2009;12(3):227-8.
90. Greenberg DB, Jonasch E, Gadd MA, Ryan BF, Everett JR, Sober AJ, et al. Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. *Cancer*. 2000;89(2):356-62.
91. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs*. 2005;19(2):105-23.
92. Schöpf J. *Psychiatrie für die Praxis: Mit ICD-10-Diagnostik*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
93. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*: Springer Berlin Heidelberg; 2012. 281 p.

94. Telio D, Sockalingam S, Stergiopoulos V. Persistent psychosis after treatment with interferon alpha: a case report. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2006;26(4):446-7.
95. Thome J, Knopf U. Acute psychosis after injection of pegylated interferon alpha-2a. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2003;18(3):142-3.
96. Cheng YC, Chen CC, Ho AS, Chiu NY. Prolonged psychosis associated with interferon therapy in a patient with hepatitis C: case study and literature review. *Psychosomatics*. 2009;50(5):538-42.
97. Bozikas V, Petrikis P, Balla A, Karavatos A. An interferon-alpha-induced psychotic disorder in a patient with chronic hepatitis C. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2001;16(2):136-7.
98. Sockalingam S, Balderson K. Major depressive episode with psychotic features induced by pegylated interferon-alpha-2b and ribavirin treatment. *International clinical psychopharmacology*. 2005;20(5):289-90.
99. Silverman BC, Kim AY, Freudenreich O. Interferon-induced psychosis as a "psychiatric contraindication" to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion. *Psychosomatics*. 2010;51(1):1-7.
100. Schafer A, Scheurlen M, Kraus MR. [Managing psychiatric side effects of antiviral therapy in chronic hepatitis C]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2012;50(10):1108-13.