

# Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen

## Glutamatsystem in Wechselwirkung mit Serotonin und Noradrenalin

Auf den pharmakologischen Wirkeffekten von Antidepressiva – der Steigerung der serotonergen und/oder noradrenergen Neurotransmission – basierte die neurochemische Depressionsforschung der letzten vier Dekaden [1, 2]. Allerdings konnte trotz intensiver Forschung bis heute nicht der der gestörten monoaminergen Neurotransmission zugrunde liegende Mechanismus aufgeklärt werden. Diese und weitere Beobachtungen, z. B. die regelmäßige Therapieversagerrate von etwa 30% bei allen Antidepressiva, sowie verschiedene andere Überlegungen führten zu dem Schluss, dass mit der Monoaminhypothese alleine der Pathomechanismus der depressiven Störung nicht erklärt werden kann.

Deshalb wird in der letzten Zeit wieder verstärkt die Rolle des Glutamatsystems und besonders der glutamatergen NMDA-Rezeptoren in der Pathogenese und Therapie der Depression diskutiert. Bereits 1959 beschrieben Crane und Mitarbeiter den antidepressiven Effekt hoher Dosen von D-Cycloserin. D-Cycloserin ist ein NMDA-Rezeptor-Modulator, der in hohen Dosen vor allem als NMDA-Rezeptor-Antagonist wirkt [3]. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass NMDA-Antagonisten wie MK-801 [5], Ketamin [6], Memantin [7] und andere (Übersicht: [8]) antidepressive Effekte in verschiedenen Tiermodellen zeigten, obwohl eine neuere Studie die antidepressiven Eigenschaften von Memantin bei depressiven

Patienten nicht bestätigen konnte [9]. Neben der erwähnten Untersuchung mit D-Cycloserin wurden beim Menschen antidepressive Effekte auch nach Gabe der NMDA-Rezeptor-Antagonisten Amantadin [10] und Ketamin [11] gefunden. Besonders eine jüngst erschienene Arbeit, die einen anhaltenden antidepressiven Effekt der Einmalgabe von Ketamin bei therapieresistenter Depression beschrieb, erregte Aufsehen [12]. Riluzol, eine anti-glutamaterge Substanz, die vermutlich die Glutamataufnahme in Astrozyten steigert, wird derzeit intensiv auf ihr antidepressives Potenzial untersucht [13]. Eine Reihe von offenen Studien und Fallbeschreibungen beschrieben ebenfalls antidepressive Wirkungen von Substanzen, die den Glutamatstoffwechsel und insbesondere die NMDA-Rezeptoren hinunterregulieren [14, 15].

Obwohl das glutamaterge System vermutlich direkt oder indirekt die serotonerge und noradrenerge Neurotransmission beeinflusst, gibt es in der Literatur nur wenige Daten hierzu: NMDA-Rezeptor-Antagonisten führen zu einem Anstieg der Noradrenalin- und Serotoninspiegel im ZNS [16, 17]. Darüber hinaus zeigte sich eine gesteigerte Aktivität des glutamatergen Systems im Blut Depressiver [18, 19], obwohl dieser Befund nicht von allen Untersuchern repliziert werden konnte [20].

Interessant ist ein Ergebnis, das mittels Magnetresonanztomographie des ZNS gefunden wurde: Erhöhte Glutamatspiegel ließen sich besonders im okzipitalen Kortex unmedizierter depressiver Patienten nachweisen [21]. Mit anderer Me-

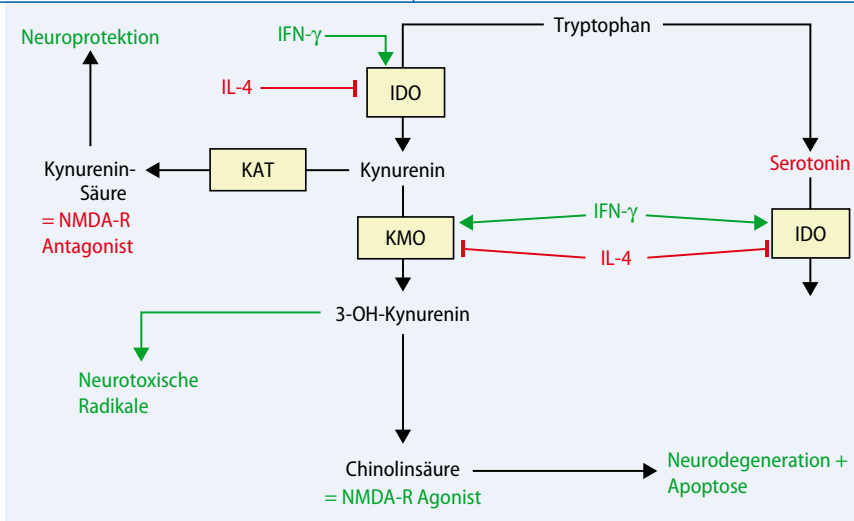
thodik wurde ein in diesem Zusammenhang erwähnenswerter Befund erhoben: In den Gehirnen Depressiver zeigte sich eine Verringerung der Glycin-Bindungsstellen des NMDA-Rezeptors [22, 23]. Weiterhin wurde bei bipolaren Patienten eine verminderte Bindung des NMDA-Agonisten MK-801 beobachtet [24]. Diese Ergebnisse einer verringerten NMDA-Rezeptor-Bindung ist insofern einleuchtend, da bei höheren Spiegeln von Neurotransmittern – wie hier dem Glutamat – oft eine Herunterregulation der entsprechenden Rezeptoren gefunden wird.

Auch wenn die Rolle des Glutamats und des NMDA-Rezeptors bei Depression noch weiterer Klärung bedarf, so mehrten sich doch die Hinweise darauf, dass eine Überfunktion des Glutamatstoffwechsels in der Biologie depressiver Störungen von Bedeutung ist (■ **Abb. 1**).

## Glutamat-Tryptophan-Interaktion

Die essenzielle Aminosäure Tryptophan (TRP) ist nicht nur Präkursor von Serotonin, sondern auch des Kynureninmetabolismus. Dieser quantitativ sehr bedeutende Stoffwechselweg des Tryptophans führt zur Bildung verschiedener neuroaktiver Zwischenprodukte, von denen Kynureninsäure und Chinolinsäure zu gegensätzlichen Effekten am NMDA-Rezeptor führen: Während Kynureninsäure ein NMDA-Rezeptor-Antagonist ist, wirkt Chinolinsäure, die an die Glycin-Bindungsstelle bindet, NMDA-Rezeptor gegenteilig, nämlich agonistisch.

Entsprechend zeigen sich bei höheren Spiegeln von Chinolinsäure charakteristi-



**Abb. 1** ▲ Neuroimmuninteraktionen der Kynureninstoffwechselprodukte. Der Metabolismus von Tryptophan über Kynurenin führt zu verschiedenen neuroaktiven Stoffwechselprodukten: Kynureninsäure (synthetisiert durch Kynurenin-Aminotransferase, KAT) hat neuroprotektive Eigenschaften durch den Antagonismus am NMDA-Rezeptor. Chinolinsäure hingegen ist ein NMDA-Rezeptor-Agonist. Sowohl 3-Hydroxy-Kynurenin (3-OH-Kynurenin) als auch Chinolinsäure können neurodegenerative Effekte haben und über exzitotoxische Mechanismen und neurotoxische Radikale Apoptose induzieren. Das Schlüsselenzym des Kynureninmetabolismus, Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), und das 3-OH-Kynurenin-katalysierende Enzym Kynurenin-Monooxygenase (KMO) werden durch proinflammatorische bzw. Typ-1-Zytokine wie Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) aktiviert und durch Typ-2-Zytokine wie Interleukin-4 (IL-4) gehemmt (grüne Pfeile = Aktivierung; rote Pfeile = Hemmung; weitere Erläuterungen s. Text)

sche Auffälligkeiten, die auch bei Depression zu finden sind: Dazu gehören verlängerte Reaktionszeiten [25, 26], Lernschwierigkeiten und weitere kognitive Defizite [27]. In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass der Anstieg von Chinolinsäure und 3-Hydroxy-Kynurenin mit dem Anstieg von Angst verbunden sind [28]. Auch beim Menschen sind depressive Symptome mit einem Anstieg des Verhältnisses von Kynurenin zu Kynureninsäure assoziiert [29], was als Hinweis gewertet wird, dass bei depressiven Zuständen Kynurenin präferenziell zu Chinolinsäure und weniger zu Kynureninsäure verstoffwechselt wird. Chinolinsäure, nicht jedoch Kynureninsäure, ist mit depressiven Symptomen assoziiert [29].

Chinolinsäure kann über zwei unterschiedliche Effekte zum Anstieg von Glutamat führen:

- über den NMDA-Rezeptor-Agonismus und
- über präsynaptische Mechanismen, die z.B. mit einer erhöhten Ausschüttung von Glutamat im Striatum und Kortex verbunden sind [30, 31].

Der Stoffwechselweg von Tryptophan über Kynurenin zu Chinolinsäure ist

möglicherweise der Mechanismus, der bei Depression zum Anstieg der glutamatergen Neurotransmission führt [21]. Darüber hinaus wird diskutiert, dass Chinolinsäure – neben anderen Faktoren – für die bei chronifizierten Verläufen von Depressionen zu beobachtenden neurodegenerativen Veränderungen verantwortlich ist [32]. In den nächsten Abschnitten werden wir darlegen, dass die charakteristischen immunologischen Veränderungen, die bei Depression beobachtet werden, einseitig den Stoffwechselweg von Tryptophan zu Chinolinsäure ermöglichen.

### Immunologische Grundlagen der Psychoneuroimmunologie

Die Zellen des Immunsystems sind durch ihre Oberflächenmarkermoleküle und durch das Muster der Zytokine, das sie sezernieren, definiert. So stellt der CD3-Marker das Kennzeichen für die Gesamtzahl der T-Lymphozyten ( $CD3^+$ ) dar. T-Lymphozyten lassen sich in mehrere Subpopulationen unterteilen, die mit Hilfe von Antikörpern definiert werden können und die funktionell unterschiedlich sind. Die wichtigsten Subpopulationen sind die T-Helfer/Inducer-Zellen ( $CD4^+$ ),

die eine Immunantwort induzieren und die  $CD8^+$ -zytotoxischen T-Zellen/T-Suppressor-Zellen, die eine ausgelöste Immunantwort des Organismus regulieren, aber auch zytotoxisch wirken und Zellen lysieren.

Antigenpräsentierende Zellen (z. B. Monozyten, die sich nach Aktivierung zu Makrophagen umwandeln, oder bestimmte Typen von Lymphozyten) schützen aktivierende Zytokine aus und aktivieren B-Lymphozyten ( $CD19^+$ ) und T-Lymphozyten. B-Lymphozyten proliferieren zu Plasmazellen, die Antikörper produzieren.

Das eine schnelle Immunantwort einleitende und vor allem aus Elementen des zellulären Immunsystems bestehende T-Helfer-1-System wird bei akuten Entzündungen aktiv. Charakteristische Zytokine dieses Systems sind Interferon- ( $INF$ -) $\gamma$ , Interleukin- ( $IL$ -) $2$  und  $IL$ - $12$ . Da nicht nur T-Helfer-Zellen ( $CD4^+$ -Zellen), sondern auch Monozyten/Makrophagen und andere Zelltypen diese Zytokine produzieren, wird diese Form der Immunantwort als Typ-1-Immunantwort bezeichnet, während die humorale Immunantwort vor allem durch die T-Helfer-2- oder Typ-2-Zytokine charakterisiert wird. Das System wird bei chronisch-entzündlichen Prozessen, aber auch allergischen Reaktionen, aktiviert. T-Helfer-2-Zellen (TH-2) oder Monozyten/Makrophagen Typ-2 ( $M2$ ) produzieren vor allem  $IL$ - $4$ ,  $IL$ - $10$  und  $IL$ - $13$ . (Monozytäre) proinflammatorische Zytokine wie etwa der Tumornekrosefaktor- ( $TNF$ -) $\alpha$ ,  $IL$ - $1$  und  $IL$ - $6$  werden vor allem von Monozyten/Makrophagen ausgeschüttet.  $TNF$ - $\alpha$  ist ein Zytokin, welches vor allem die Typ-1-Immunantwort aktiviert.  $IL$ - $6$  hingegen aktiviert die Typ-2-Immunantwort und fördert die Antikörperproduktion durch B-Zellen. Auf die Aktivierung des Monozyten/Makrophagen-Systems folgt in der Regel die spezifische Aktivierung des TH-1- bzw. TH-2-Systems. Die Typ-1-Immunantwort und Typ-2-Immunantwort stehen normalerweise in einem funktionellen Gleichgewicht (■ **Tab. 1**).

Im ZNS sind vor allem Mikrogliazellen und Astrozyten Träger der Immunantwort. Sie schütten als Antwort auf einen Aktivierungsreiz ebenfalls Zytokine aus, Mikrogliazellen in der Regel überwiegend

N. Müller · M.J. Schwarz

### Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen

#### Zusammenfassung

Neben dem Monoaminmangelkonzept als pathophysiologischem Korrelat der depressiven Störung wird zunehmend die Rolle der gesteigerten glutamatergen Neurotransmission diskutiert. Ursachen und Wechselwirkungen dieser Neurotransmitterveränderungen sind bisher allerdings nicht verstanden. In der vorliegenden Übersicht präsentieren wir ein Konzept, das aktuelle Befunde der Neurotransmitterfehlregulierung sowie immunologische und morphologische Befunde bei depressiven Störungen integriert. Mehrere ineinandergreifende Mechanismen scheinen von Bedeutung zu sein: Ursache des Serotoninmangels und gesteigerter glutamaterger Neurotransmission ist möglicherweise der Anstieg proinflammatorischer Zytokine. Eine Immunaktivierung mit gesteigerter Produktion proinflammatorischer Zytoki-

ne aktiviert das tryptophan- und serotoninabbauende Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO). Der gesteigerte Verbrauch von Serotonin und seinem Vorläufer Tryptophan aufgrund der IDO-Aktivierung kann die verringerte Verfügbarkeit von Serotonin bei Depression erklären. Auch bei entzündlichen somatischen Erkrankungen ist die depressive Stimmungslage mit einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine und gesteigertem Verbrauch von Tryptophan assoziiert. Die Aktivierung von IDO durch proinflammatorische Zytokine führt darüber hinaus zur Produktion von glutamatergen Agonisten. Im zentralen Nervensystem (ZNS) wird IDO während entzündlicher Prozesse vor allem in Mikrogliazellen aktiviert. Deshalb ist das Astrozyten-Mikroglia-Gleichgewicht bei Depression von Bedeutung. Die beschriebene Verrin-

gerung von Astrozyten im ZNS depressiver Patienten kann sowohl die Gegenregulierung zur IDO-Aktivität in Mikrogliazellen hemmen, als auch eine Veränderung der glutamatergen Neurotransmission bewirken. Auf diesem Wege kann das Ungleichgewicht der Immunantwort, zusammen mit dem Astrozyten-Mikroglia-Ungleichgewicht zu einerseits Serotoninmangel und andererseits glutamaterger Überaktivität bei Depression führen. Die weitere Suche nach neuen antidepressiven Therapieverfahren sollte antientzündliche Substanzen berücksichtigen, zum Beispiel COX-2-Inhibitoren.

#### Schlüsselwörter

Depression · Glutamat · Indolamin-2,3-Dioxygenase · Mikroglia · Psychoneuroimmunologie · Serotonin

### Immunological aspects of depressive disorders

#### Summary

Beside the monoaminergic deficiency concept as a pathophysiological correlate of depressive disorder, the role of increased glutamatergic neurotransmission is increasingly being discussed. Causes and interactions of these neurotransmitter disturbances are not fully understood to date. This review presents a concept integrating actual findings of the neurotransmitter dysregulations with immunological and morphological findings in depressive disorder. Several intertwined mechanisms seem to be important: The common cause of serotonin deficiency and increased glutamatergic neurotransmission seems to be the increase of proinflammatory cytokines. Immune activation with increased production of proinflammatory cytokines acti-

vate the tryptophan- and serotonin-degrading enzyme indolamine-2,3-dioxygenase (IDO). The increased consumption of serotonin and its precursor tryptophan due to IDO activation may explain the reduced availability of serotonin in depression. In inflammatory somatic disorders, depressive mood is associated with an increase of proinflammatory cytokines and increased consumption of tryptophan. This activation of IDO by proinflammatory cytokines leads to the production of glutamatergic agonists. In the CNS, IDO is activated during inflammatory processes primarily in microglial cells. Therefore the astrocyte:microglial balance in depression is important. The observed decrease of astrocytes in the CNS of depressive patients

may contribute to a regulatory fault in the activity of IDO in microglial cells but also can cause an alteration of the glutamatergic neurotransmission. By this mechanism, the dysbalance of the immune response and the astrocyte:microglia dysbalance may contribute to serotonergic deficiency and glutamatergic overproduction in depression. The further search for new antidepressant therapeutic mechanisms should take into regard anti-inflammatory substances, e.g. cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-inhibitors.

#### Keywords

Depression · Glutamate · Indolamine-2,3-dioxygenase · Microglia · Psychoneuroimmunology · Serotonin

**Tab. 1** Zytokine der polarisierten Immunantwort

Typ-1	Typ-2	Monozytäre proinflammatorische Zytokine
IL-2	IL-4	IL-1
IL-12	IL-13	IL-6
IFN- $\gamma$	[IL-10] <sup>a</sup>	TNF- $\alpha$

<sup>a</sup> IL-10 steht in Klammern, da es auch als antiinflammatorisches Zytokin wirkt

proinflammatorische und Typ-1-Zytokine, Astrozyten überwiegend Typ-2-Zytokine. Auf diese Weise stehen Mikrogliazellen und Astrozyten ebenfalls in einem funktionellen immunologischen Gleichgewicht [33].

Der Tryptophan-Kynurenin-Metabolismus im ZNS ist vor allem in Mikrogliazellen und Astrozyten lokalisiert, deshalb spielt die Balance zwischen Mikroglia und Astrozyten sowohl für den Kynureninmetabolismus als auch für den Tryptophan- und Serotoninabbau eine wichtige Rolle.

### Aktivierung des Typ-1- und proinflammatorischen Immunsystems

Weitgehend übereinstimmende Befunde der letzten Jahre zeigen, dass bei Depression eine Aktivierung des proinflammatorischen und Typ-1-Immunsystems vorliegt. Charakteristika dieser Immunaktivierung umfassen neben der gesteigerten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  und IL-6 durch aktivierte Makrophagen und von IL-2 und IFN- $\gamma$  durch aktivierte T-Zellen [34, 37, 38] auch eine Steigerung der Lymphozytenzahl und der phagozytierenden Zellen sowie hohe Blutspiegel von Parametern, die eine Aktivierung von Immunzellen widerspiegeln und höhere Konzentrationen von positiven Akutphaseproteinen (APPs), verbunden mit erniedrigten Konzentrationen negativer APPs. Auch ein Anstieg von Monozyten im peripheren Blut wurde von verschiedenen Forschungsgruppen beschrieben [39, 41].

Die Produktion von IL-2 und IFN- $\gamma$  sind – wie oben dargestellt – charakteristische Marker der Typ-1-Immunantwort. INF- $\gamma$  wird von Lymphozyten depressiver Patienten in größeren Mengen als bei gesunden Kontrollen ausgeschüttet [40]. Auch höhere Serumspiegel von IFN- $\gamma$  in Verbindung mit niedrigeren Tryptophanspiegeln wurden bei depressiven Patienten beobachtet [42]. Befunde zum IL-2-System bei Depression wurden vor allem

durch Untersuchungen des löslichen Rezeptors sIL-2R im peripheren Blut erhoben. Ein Anstieg von sIL-2R spiegelt den Anstieg der IL-2-Produktion wider. Verschiedentlich wurden bei depressiven Patienten höhere Spiegel von sIL-2R als bei Gesunden beschrieben [35, 36, 43]. Auch das Typ-1-Zytokin IL-12 zeigte im Vergleich zu gesunden Kontrollen, aber auch zu Patienten mit anderen psychiatrischen Diagnosen eine Erhöhung bei Depression [44].

Als Produkt aktivierter Monozyten und Makrophagen ist IL-6 einer der am häufigsten untersuchten Immunparameter bei Patienten mit Depression. Die meisten Untersuchungen beschrieben einen deutlichen Anstieg der (In-vitro)Produktion von IL-6 [45] oder von IL-6-Serumspiegeln bei depressiven Patienten [35, 43, 46, 47, 48, 49]. Dem widersprechen nur wenige Befunde, die verringerte [50] oder unveränderte IL-6-Serumspiegel fanden [51]. Möglicherweise spielt hier die Altersabhängigkeit des IL-6-Spiegels eine Rolle [52]. Darüber hinaus muss der Einfluss interferierender Variablen wie Rauchen, Geschlecht, abgelaufene Infektionen und Medikation auf die IL-6-Produktion und -Konzentration beachtet werden [53].

Obwohl IL-6 kein Typ-1-Zytokin ist, trägt es zur Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)-Aktivierung über seinen stimulatorischen Effekt auf PGE<sub>2</sub> bei, welches wiederum als Kofaktor bei der IDO-Aktivierung eine Rolle spielt. Dies stimmt mit der Beschreibung des Zusammenhangs gesteigerter IL-6-Produktion mit verringerten Tryptophanspiegeln bei depressiven Patienten überein und unterstreicht den Einfluss von IL-6 auf den Serotoninmetabolismus bei Depression [45]. Darüber hinaus zeigte sich, dass der Anstieg in der Konzentration proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 und IL-6 bei depressiven Patienten mit der Schwere der Depression und der Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-

rinden (HPA)-Achse korreliert (s. unten) [54, 55].

Neben IL-6 ist Neopterin ein empfindlicher Marker für die Aktivierung von Monozyten/Makrophagen. Ebenso wie die erhöhte Monozytenzahl und höhere Spiegel von IL-6 wurde auch die gesteigerte Ausschüttung von Neopterin als Monozyten/Makrophagen-Aktivierungsmarker bei Depression beobachtet [42, 56, 57, 58].

Interessant ist, dass verschiedene Typen von Depression durch verschiedene Immunprofile charakterisiert zu sein scheinen: Während die Subgruppe von Depressiven mit Melancholie eine verminderte Typ-1-Aktivierung ähnlich wie bei Schizophrenen aufwies [59], zeigte die Gruppe der nichtmelancholischen depressiven Patienten Entzündungszeichen wie den Anstieg von Monozyten und von  $\alpha_2$ -Makroglobulin [41].

### Verstärkter Serotoninabbau und Chinolinsäureproduktion durch IDO

Der entscheidende Schritt für die Geschwindigkeit der Verstoffwechslung von Tryptophan zu Kynurenin ist die Aktivität des nahezu ubiquitär exprimierten Enzyms Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO). Die weitere Umwandlung von Kynurenin zu entweder Kynureninsäure oder 3-Hydroxy-Kynurenin, dem Präkursor von Chinolinsäure, wird durch die Enzyme Kynurenin-Aminotransferase und Kynurenin-Hydroxylase gesteuert. Die Aktivität von IDO und Kynurenin-Hydroxylase unterliegt der Regulation durch Zytokine. Typ-1-Zytokine wie IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  sind potente Induktoren von IDO und Kynurenin-Hydroxylase, während Typ-2-Zytokine wie IL-4 und IL-10 deren Inhibitoren sind [60]. Abgesehen von IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  induzieren auch andere Entzündungsmediatoren wie Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) einen Anstieg der IDO-Aktivität [61, 62]. Die enge Verbindung zwischen dem Immunsystem und dem Kynureninmetabolismus spiegelt sich in ihren entscheidenden Funktionen bei entzündlichen Erkrankungen wider. Da die Vermehrung infektiöser Mikroben, z. B. Bakterien, Tryptophan erfordert, ist der Verbrauch von

Tryptophan ein limitierender Faktor von Infektionen. Der Entzug von Tryptophan aus einem Entzündungsherd stellt einen Teil der Immunabwehr dar [63, 65]. Darüber hinaus ist die IDO-Aktivität nicht nur über den Tryptophankatabolismus eine wichtige regulatorische Komponente des körpereigenen Abwehrsystems, sondern sie reguliert auch die Lymphozytenproliferation herunter [66, 67].

Der Abbau von Tryptophan zu Chinolinsäure kann im ZNS in Mikrogliazellen und eingewanderten Monozyten/Makrophagen, nicht jedoch in Astrozyten stattfinden, da das abbauende Enzym 3-Hydroxy-Kynurenin in Astrozyten nicht vorhanden ist [68, 69]. Beim Menschen fanden sich die höchsten Konzentrationen von Chinolinsäure im Kortex, nicht hingegen in subkortikalen Bereichen, weswegen es nicht verwundert, dass hohe Spiegel von Chinolinsäure mit der Störung kortikaler Funktionen assoziiert sind [27]. Allerdings sind die Chinolinsäurespiegel im Blut und ZNS dissoziiert: Während eines lokalen entzündlichen ZNS-Prozesses steigt die Chinolinsäureproduktion im ZNS an, die Blutspiegel bleiben unverändert. Umgekehrt kann eine Immunaktivierung im Blut allerdings zu einem Anstieg von Chinolinsäure im ZNS führen [68]. Der lokale Anstieg der Chinolinsäureproduktion korreliert mit dem Anstieg des Entzündungsmarkers  $\beta$ 2-Mikroglobulin. Lokale ZNS-Konzentrationen von Chinolinsäure können bei weitem die Blutkonzentrationen übersteigen [27].

Die Tryptophanverfügbarkeit ist der limitierende Faktor in der Serotoninsynthese, ein Typ-1-, z. B. IFN- $\gamma$ , induzierter, IDO-vermittelter Abfall der ZNS-Tryptophanverfügbarkeit führt zu einem serotonergen Defizit [65]. Entsprechend zeigte z. B. eine positronenemissionstomographische Untersuchung bei depressiven Patienten einen Tryptophanmangel im limbischen und paralimbischen Kortex [70, 71]. Die gesteigerte Produktion von Chinolinsäure könnte also

1. mittels eines direkten depressiogenen Effekts,
2. vermittelt über den Anstieg der glutamatergen Neurotransmission und
3. als Folge des IDO-induzierten Serotoninmangels

mit depressiven Symptomen assoziiert sein.

### Proinflammatorische Zytokinaktivität verbunden mit „sickness-behavior“

Ein immunologisches Modell der Depression ist „sickness-behavior“, die unspezifische Reaktion des Organismus auf Infektion und Entzündung. „Sickness-behavior“ ist durch Schwäche, Unwohlsein, Antriebslosigkeit, Konzentrationschwierigkeiten, Lethargie, verändertes Schlafverhalten, verringertes Interesse an der Umwelt und verringerte Nahrungsaufnahme gekennzeichnet – alles Symptome, die auch im Rahmen einer Depression beobachtet werden. Die psychopathologische Begleitsymptomatik einer Infektion und Entzündung ist durch proinflammatorische Zytokine vermittelt, sie gelangen vom peripheren Immunsystem durch aktiven Transport, durch afferente Neurone, durch Diffusion durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke, durch die zirkumventrikulären Organe und den Plexus choroidei, in das ZNS. Hypothalamus, Amygdala und andere ZNS-Regionen stellen Zielregionen für Zytokine dar [72]. Sie werden aber auch von Mikrogliazellen und Astrozyten gebildet und ausgeschüttet. Unzweifelhaft gibt es eine enge Verbindung zwischen den Zytokin- und Neurotransmittersystemen.

Beim Menschen wurde die Rolle der Zytokine in der Regulierung des „sickness-behavior“ mittels der Gabe des bakteriellen Endotoxins Lipopolysaccharid (LPS) bei gesunden Probanden untersucht [73]. LPS, ein potenter Aktivator proinflammatorischer Zytokine, rief leichtes Fieber, Gewichtsabnahme, Angst, depressive Stimmung und kognitive Beeinträchtigung hervor. Es zeigte sich, dass das Ausmaß von Angst, Depression und kognitiver Beeinträchtigung eng mit den Zytokinspiegeln verbunden war [73, 74].

### Depression als Effekt der Zytokintherapie

Durch die oben geschilderten Mechanismen sind vermutlich auch die depressiogenen Nebenwirkungen verschiedener Zytokintherapien zu erklären. Depression

ist eine häufige Nebenwirkung der Therapie mit z. B. IFN- $\alpha$  bei der Behandlung von Hepatitis C oder malignem Melanom [75, 76, 77]. Bei mindestens einem Drittel der mit IFN- $\alpha$  behandelten Patienten tritt ein behandlungsbedürftiges depressives Syndrom auf, wobei höhere Depressivität bereits vor der Therapie ein Prädiktor für das spätere Auftreten einer behandlungsbedürftigen Depression ist. Prophylaktische Behandlung mit Antidepressiva (für SSRIs liegen Studien vor) verhindert allerdings das Auftreten eines IFN- $\alpha$ -induzierten depressiven Syndroms und ermöglicht so die Fortführung der IFN- $\alpha$ -Therapie [78].

Während der IFN- $\alpha$ -Therapie wird IDO aktiviert und es kommt zu vermehrtem Tryptophanabbau. Die psychopathologischen Veränderungen hängen dabei eng mit dem Anstieg des Tryptophanmetabolismus durch gesteigerte IDO-Aktivität zusammen: Patienten, die ausgeprägtere depressive Symptome während der IFN- $\alpha$ -Therapie entwickeln, zeigen einen deutlicheren Anstieg im Tryptophanmetabolismus [79, 81].

Auch IFN- $\beta$ , das nicht ein klassisches Typ-1-Zytokin darstellt, führt zu einer Aktivierung von IDO und zum Auftreten depressiver Symptome [82]. Da Depression eine häufige Nebenwirkung der IFN- $\beta$ -Therapie darstellt, limitiert der depressiogene Effekt oft die Anwendung von IFN- $\beta$  in der Therapie der Multiplen Sklerose [83].

### Post-partum-Depression als Modell der Typ-1-Typ-2-Dysbalance

Schwangerschaft ist immunologisch durch eine Dominanz der Typ-2-Immunantwort im mütterlichen Organismus charakterisiert. Dadurch kann er die notwendige Immuntoleranz gegen die Fremdantigene des (zu 50% aus väterlichem Gewebe bestehenden) Fetus entwickeln, der so vor dem Abort geschützt wird [84]. Nach der Geburt hingegen entsteht schnell eine Dominanz der Typ-1-Immunantwort im mütterlichen Organismus, der in dieser empfindlichen Situation vor einer Invasion von Erregern geschützt werden muss [85]. Diese unmittelbar post partum stattfindende Immunrebalancierung entwi-

ckelt sich offensichtlich nicht selten überschießend zu einer Typ-1-Dominanz mit Anstieg der proinflammatorischen Zytokine und ist mit einer Post-partum-Verstimmung assoziiert („Heultage“) [85], die sich bei 20–75% der Mütter findet [86]. Eine klinisch ausgeprägte Post-partum-Depression entwickelt sich bei etwa 10–15% der Mütter [87].

Die aufgrund der Aktivierung der proinflammatorischen Typ-1-Immunantwort post partum bestehende Immunlage ist also mit einem besonderen Risiko für eine depressive Stimmungslage verbunden, wobei die ausgeprägte Post-partum-Depression auch mit geringeren Tryptophan-spiegeln assoziiert ist [88, 89, 90].

### Prostaglandin E<sub>2</sub>

Ein weiteres Molekül der proinflammatorischen Kaskade stellt das Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) dar. Es stimuliert die Produktion proinflammatorischer Zytokine, z. B. von IL-6, aber auch die Expression von Cyclooxygenase-2 (COX-2) und – als Kofaktor – die Expression von IDO. Aufgrund der obigen Darstellung – proinflammatorische Immunlage bei Depression – erwartet man deshalb auch eine erhöhte Produktion von PGE<sub>2</sub>. Tatsächlich wurden erhöhte Spiegel von PGE<sub>2</sub> in Liquor, Serum und Speichel depressiver Patienten gefunden [91, 92, 93]. In-vitro-Studien zeigen eine gesteigerte PGE<sub>2</sub>-Ausschüttung aus Lymphozyten depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen [49].

Bereits vor mehr als 20 Jahren wurde vermutet, dass Antidepressiva PGE<sub>2</sub> hemmen [94]. Eine neuere In-vitro-Studie zeigte, dass sowohl trizyklische Antidepressiva als auch SSRIs die zytokininduzierte PGE<sub>2</sub>-Produktion durch inflammatorische Zellen abschwächen [95].

### Stress, Zytokine und HPA-Achsen-Aktivierung

Stress stellt einen prädisponierenden Faktor für Depression dar. Eine verminderte Stressverarbeitungskapazität wurde bei Depressiven vor Exazerbation der Erkrankung wiederholt beschrieben, psychosoziale Stressoren stehen häufig am Beginn einer Depression [96]. Darüber hinaus wur-

den konsistent Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse und Dysfunktionen des Corticotropin-releasing-Hormon (CRH)-Systems bei depressiven Patienten beschrieben [97]. Die Aktivierung der HPA-Achse ist eine der best dokumentierten Veränderungen bei einer Untergruppe depressiver Patienten [98]. Viele Studien zeigen, dass Depressive in Ruhe oder während der Erholungsphase nach Stress höhere Kortisolspiegel als Nichtdepressive aufweisen [99]. Da psychischer oder physischer Stress auch zu einer gesteigerten IL-6-Produktion im peripheren Immunsystem führt [100, 101, 102], ist das funktionelle Verhältnis zwischen Zytokinen und HPA-Achse von Interesse für die Depressionsforschung.

Proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und IL-6 stimulieren die HPA-Achse über hypothalamische Neurone. Zum Beispiel wird die Ausschüttung von CRH durch IL-1 stimuliert [103, 104], die zentrale IL-1-Hochregulation führt zur Stimulation von CRH, der HPA-Achse und des sympathischen Nervensystems [105, 106]. Auch IL-6 ist in die Steuerung der HPA-Achse involviert und ein gesteigertes Angebot von IL-6 im Hypothalamus führt zu einem Anstieg der HPA-Aktivität [107]. Die Aktivierung des Immunsystems und psychischer Stress bewirken daher wahrscheinlich synergistisch die überschießende HPA-Achsen-Stimulation.

### Stress und ZNS-Immunsystem

Der Effekt von chronischem Stress auf das periphere Immunsystem und seine Bedeutung für Depression wurde ausführlich diskutiert [108]. Neuere In-vivo-Befunde legen nahe, dass eine stressinduzierte Erhöhung von Glukokortikoiden auch die Immunfunktion im ZNS durch Mikrogliaaktivierung und -proliferation steigert. Tierversuche zeigen, dass Stress eine gesteigerte Expression von proinflammatorischen Faktoren wie IL-1 $\beta$  [109, 110] und COX-2 [111] im ZNS mit sich bringt. Eine Erhöhung dieser proinflammatorisch wirkenden Faktoren geht einher mit einer dendritischen Atrophie und Neuronenuntergang im Hippokampus [112, 113], Befunde, wie sie ebenfalls bei Depressiven erhoben wurden. Diese

Effekte der Glukokortikoide im ZNS sind wiederum durch den Anstieg extrazellulären Glutamats [114, 115] und damit verbundene Überstimulierung des NMDA-Rezeptors vermittelt. Diese Überstimulierung des NMDA-Rezeptors führt zu exzitotoxischer neuronaler Schädigung [116].

Nair u. Bonneau konnten zeigen, dass psychischer Stress die Proliferation von Mikroglia stimuliert, wobei diese Proliferation durch Blockade der Kortikosteronsynthese, des Glukokortikoidrezeptors oder des NMDA-Rezeptors hemmbar war [117]. Dies zeigt, dass stressinduzierte Mikrogliaaktivierung durch kortikosteroninduzierte, NMDA-Rezeptorvermittelte Aktivierung im ZNS hervorgerufen wird. Darüber hinaus führt NMDA-Rezeptor-Aktivierung bei Stress auch zu einem Anstieg der Expression von COX-2 und PGE<sub>2</sub>. Sowohl COX-2 als auch PGE<sub>2</sub> sind per se in der Lage, Mikroglia zu aktivieren. Durch diesen Mechanismus, der auch für die Depression als entscheidend angesehen wird, kann ein Teufelskreis induziert werden, falls die Stressantwort nicht gehemmt wird.

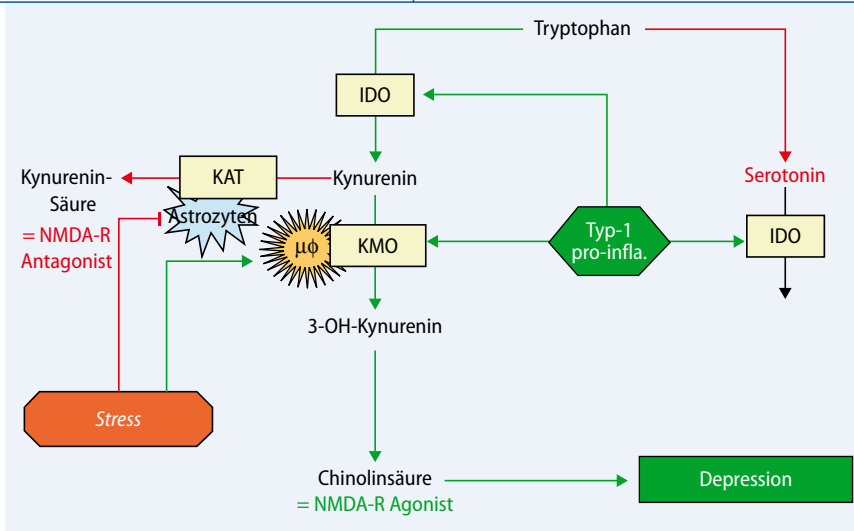
### Astrozyten, Mikroglia und Typ-1/Typ-2-Antwort

Die zelluläre Quelle der polarisierten Immunantwort im ZNS sind Astrozyten und Mikrogliazellen [118]. Aktivierte Mikrogliazellen, die aus eingewanderten Makrophagen hervorgehen, sezernieren vor allem Typ-1-Zytokine. Astrozyten hingegen hemmen die Produktion von Typ-1-Zytokinen und sezernieren Typ-2-Zytokine [33, 119]. Das gestörte Typ-1-Typ-2-Gleichgewicht im ZNS scheint auf einem Aktivierungsungleichgewicht zwischen Mikrogliazellen und Astrozyten zu beruhen. Da im peripheren Immunsystem bei Depression die Aktivierung der Typ-1 und der proinflammatorischen Immunantwort dominiert, würde im ZNS die Dominanz der Mikrogliaaktivierung im Vergleich zu Astrozytenaktivierung dem peripheren Modell bei Depression entsprechen.

Eine Verringerung der Glia in ZNS-Bereichen, von denen bekannt ist, dass sie in affektive Erkrankungen involviert sind, wie dem limbischen und der präfrontalen Kortex, wurden wiederholt beschrieben [120,

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 2** ▲ Beeinträchtigung des Kynureninmetabolismus bei Major-Depression. Stress und Typ-1-/proinflammatorische Zytokine führen zur Aktivierung von Mikroglia ( $\mu\Phi$ ) und Hemmung von Astrozyten. Da Astrozyten das kynureninsäuresynthetisierende Enzym Kynurenin-Aminotransferase (KAT) exprimieren, ist die Produktion des neuroprotektiven NMDA-Rezeptor-Antagonisten Kynureninsäure bei Stress oder entzündlichen Vorgängen verringert. Auf der anderen Seite exprimieren Mikrogliazellen Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO) und Kynurenin-Monooxygenase (KMO), die beiden Schlüsselenzyme für die Produktion des NMDA-Rezeptor-Agonisten Chinolinsäure. Eine Überproduktion von Chinolinsäure spielt möglicherweise eine Rolle in der Pathophysiologie der Major-Depression (weitere Erläuterungen s. Text)

121, 122, 123, 124]. Obwohl eine Reihe von Gliauntersuchungen nicht zwischen Mikroglia und Astrozyten unterschieden, scheint diese Differenzierung aufgrund der unterschiedlichen Effekte der Typ-1/Typ-2-Immunantwort auf den Kynurenin- und Glutamatmetabolismus von hoher Bedeutung zu sein. Neuere Studien weisen darauf hin, dass die Astrozytenzahl bei depressiven Patienten geringer als bei Nichtdepressiven ist [125, 127], obwohl die Daten nicht einheitlich sind [128]. Ein Astrozytenverlust wurde insbesondere bei jüngeren depressiven Patienten beobachtet: Der Mangel von astrozytenspezifischen Glialfibrillary-acidic-Protein (GFAP)-reaktiven Zellen spiegelt die Verminderung bzw. die verminderte Aktivität dieser Zellen wider [126]. Die zerebellär verringerte Expression von GFAP bei depressiven Patienten [129] spricht ebenfalls für einen Verlust von Astrozyten, der auch in vielen kortikalen Schichten und in verschiedenen Bereichen des dorsolateralen präfrontalen Kortex nachgewiesen wurde [130].

Der Verlust von Astrozyten scheint mit der gestörten Wiederaufnahme von Glutamat aus dem Extrazellulärraum in Astrozyten durch hochaffine Glutamattransporter, die vor allem auf Astrozyten gefunden wurden, einherzugehen [131,

132]. Zusätzlich verlängert die verringerte Glutamatwiederaufnahme durch Astrozyten aus dem synaptischen Spalt die neuronale Aktivierung durch Glutamat [133, 134]. Das Astrozyten-Mikroglia-Ungleichgewicht scheint also zur verstärkten glutamatergen Neurotransmission beizutragen.

### Antidepressive Pharmakotherapie, EKT und Schlafentzug

Verschiedene Antidepressiva scheinen in der Lage zu sein, das Gleichgewicht zwischen der Typ-1- und der Typ-2-Immunantwort von einer proinflammatorischen zu einer antiinflammatorischen Immunantwort zu verschieben, denn in vitro konnte nachgewiesen werden, dass Substanzen wie z. B. Sertralin, Clomipramin oder Trazodon das IFN- $\gamma$ -zu-IL-10-Verhältnis, also das Verhältnis von proinflammatorischen zu antiinflammatorischen Zytokinen, signifikant reduzieren. Alle diese Antidepressiva führten zu einer verringerten IFN- $\gamma$ -Produktion, Sertralin und Clomipramin zusätzlich zu einem signifikanten Anstieg der IL-10-Produktion [135]. Auch andere In-vitro-Studien zeigten eine signifikant verringerte Pro-

duktion von IFN- $\gamma$ , IL-2, sIL-2R und IL-10 nach antidepressiver Behandlung [40, 136]. In Tierexperimenten fand sich ebenfalls ein modulatorischer, vor allem hemmender Effekt von SSRIs auf die Aktivierung proinflammatorischer Immunparameter [137, 138, 139]. Eine Herunterregulation der IL-6-Produktion wurde auch unter Amitriptylin-Behandlung beobachtet; bei Behandlungsrespondern zeigte sich darüber hinaus ein Abfall der TNF- $\alpha$ -Produktion auf das Niveau von gesunden Kontrollen [140]. Es liegen allerdings auch Studien vor, die in vitro keinen Effekt von Antidepressiva auf Zytokine nachweisen konnten (Überblick: [141]), methodische Faktoren müssen bei der Analyse in Betracht gezogen werden. Cum grano salis kann zusammengefasst werden, dass Antidepressiva verschiedener Klassen in vitro eine Herunterregulation der Produktion von proinflammatorischen und Typ-1-Zytokinen bewirken [141].

Die Untersuchung von Zytokinspiegeln im Serum zeigte überwiegend einen Abfall proinflammatorischer Zytokine während der Behandlung mit verschiedenen Antidepressiva [44, 48, 142]. Jedoch konnte dies nicht von allen Untersuchern repliziert werden [35, 47]. Allerdings müssen hier methodische Überlegungen besonders hinsichtlich der Validität von Zytokinblutspiegeln berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung des oben beschriebenen Verhältnisses zwischen IL-6 und PGE<sub>2</sub> würde man einen hemmenden Effekt von Antidepressiva auf PGE<sub>2</sub> erwarten [143]. Bereits vor mehr als 20 Jahren wurde vermutet, dass Antidepressiva PGE<sub>2</sub> hemmen [94]. Eine neuere In-vitro-Studie zeigte, dass sowohl trizyklische Antidepressiva als auch SSRI die zytokininduzierte PGE<sub>2</sub>-Produktion durch inflammatorische Zellen abschwächen [95].

Auch bei nichtpharmakologischen Therapieverfahren finden sich Veränderungen in der Immunbalance. So zeigte sich, dass die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) die Spiegel des proinflammatorischen Zytokins TNF- $\alpha$  bei Depressiven vergleichbar zur Pharmakotherapie herunterreguliert [144].

Während des Schlafs kommt es zu einem Shift zur Typ-1-Immunantwort [145], z. B. zeigte sich im Schlaf ein Anstieg von TNF- $\alpha$  und IL-12, während ein

Abfall von solchen Monozyten, die das antiinflammatorische Zytokin IL-10 produzieren, beobachtet wurde. Schlafentzug hingegen – eine therapeutische Maßnahme bei Depression – blockierte die Verschiebung zur Typ-1-Immunantwort (T. Lange und S. Dimitrov, persönliche Mitteilung). Auf diese Weise – durch eine (leichte) Suppression der Typ-1-Zytokine – könnte Schlafentzug therapeutische Effekte bei Depression entfalten.

Die Darstellung der immunologischen Aspekte antidepressiver Therapieverfahren soll unterstreichen, dass dieser Aspekt auch in der weiteren Erforschung der therapeutischen Wirkmechanismen berücksichtigt werden sollte. Die immunologischen Aspekte stellen einen Teilaspekt der Wirkmechanismen dar, dessen Wertigkeit letztlich erst mit der Aufdeckung der der Depression zugrunde liegenden biologischen Mechanismen eingeordnet werden kann (■ Abb. 2).

### COX-2-Hemmung als antientzündlicher Therapieansatz bei Depression

Aufgrund der erhöhten Konzentration proinflammatorischer Zytokine und PGE<sub>2</sub> bei depressiven Patienten und des Zusammenhangs mit der depressiven Symptomatik würde man antidepressive Effekte im Verlauf einer antientzündlichen Behandlung erwarten. Speziell für die neue Klasse antientzündlicher Substanzen, die COX-2-Inhibitoren, scheint dies zuzutreffen: Tierversuche zeigten, dass COX-2-Inhibition den Anstieg der proinflammatorischen Zytokine IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und von PGE<sub>2</sub> hemmt, aber auch mit dem Anstieg proinflammatorischer Zytokine verbundene klinische Symptome wie Angst und kognitive Beeinträchtigung verhindert [146]. Darüber hinaus beugte die Behandlung mit dem COX-2-Inhibitor Celecoxib – aber nicht die mit einem COX-1-Inhibitor – der Fehlregulation der HPA-Achse vor, vor allem dem Anstieg von Kortisol, einer konstant bei Depression beschriebenen biologischen Veränderung [146, 147]. Dieser Effekt beruht vermutlich auf der Hemmung von PGE<sub>2</sub> durch COX-2-Inhibition, denn PGE<sub>2</sub> stimuliert die HPA-Achse im ZNS [148]. Darüber hinaus wurde bei Behandlung mit einem se-

lektiven COX-2-Inhibitor auch beobachtet, dass IL-1-vermittelte Effekte im ZNS – einer davon ist „sickness-behavior“ – gehemmt werden [149].

Neben der Hemmung der IL-1- und IL-6-Ausschüttung beeinflussen COX-2-Inhibitoren – entweder direkt oder über ZNS-Immunmechanismen – das serotonerge System im ZNS. Im Tiermodell führte eine Behandlung mit dem COX-2-Inhibitor Rofecoxib zu einem Anstieg von Serotonin im frontalen und temporoparietalen Kortex [150]. Aufgrund des Serotoninanstiegs würde man eine antidepressive Wirkung von COX-2-Inhibitoren erwarten. Ein weiterer möglicher Mechanismus des antidepressiven Effekts von COX-2-Hemmern ist der Schutz des ZNS vor schädlichen Effekten der Chinolinsäure [151].

Obwohl der exakte Mechanismus derzeit noch offen ist, wurde bereits ein klinischer antidepressiver Effekt von Rofecoxib in einer Untersuchung an 2228 Patienten mit Osteoarthritis beschrieben, in der 15% ein komorbides depressives Syndrom aufwiesen. Das Vorhandensein der komorbiden Depression war ein signifikanter Prädiktor für den schlechteren Erfolg der Rofecoxib-Therapie auf die osteoarthritisabhängigen Schmerzen. Überraschend fand sich aber auch ein signifikanter Abfall in der Rate der Depression von 15% auf 3% während der Therapie mit 25 mg Rofecoxib [152].

In einer eigenen, randomisierten, doppelblinden Add-on-Pilotstudie mit dem selektiven COX-2-Hemmer Celecoxib bei depressiven Patienten zeigte sich ein signifikanter therapeutischer Effekt des COX-2-Hemmers auf die depressive Symptomatik [153]. Es scheint also, dass ein antientzündlicher Therapieansatz bei depressiven Patienten – bisher in einer Add-on-Behandlung – erfolgreich sein kann, was indirekt wieder für die Validität der Entzündungshypothese spricht. Obwohl die vorläufigen Daten vorsichtig interpretiert werden müssen und intensive weitere Forschung erforderlich ist, sind diese Befunde ermutigend für weitere Untersuchungen, die sich mit der entzündlichen Hypothese der Depression in Hinblick auf Pathogenese, Verlauf und Therapie beschäftigen.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. N. Müller**  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Nußbaumstraße 7, 80336 München  
Norbert.Mueller@med.uni-muenchen.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Die Autoren haben die therapeutische Anwendung der COX-2-Inhibition bei psychiatrischen Indikationen zum Patentschutz eingereicht.

### Literatur

1. Matussek N (1966) Neurobiologie und Depression. *Med Monatsschr* 3: 109–112
2. Coppen A, Swade C (1988) 5-HT and depression: the present position. In: Briley M, Fillion G (eds) *New concepts in depression*. MacMillan Press, London, pp 120–136
3. Crane GE (1959) Cyloserine as an antidepressant agent. *Am J Psychiatry* 115: 1025–1026
4. Maj J, Rogoz Z, Skuza G, Sowinska H (1992) Effects of MK-801 and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2: 37–41
5. Trullas R, Skolnick P (1990) Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol* 185: 1–10
6. Yilmaz A, Schulz D, Aksoy A, Canbeyli R (2002) Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 341–344
7. Ossowska G, Klenk-Majewska B, Szymczyk G (1997) The effect of NMDA antagonists on foot-hock-induced fighting behavior in chronically stressed rats. *J Physiol Pharmacol* 48: 127–135
8. Kugaya A, Sanacora G (2005) Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr* 10: 808–819
9. Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA et al. (2006) A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 163: 153–155
10. Huber TJ, Dietrich DE, Emrich HM (1999) Possible use of amantadine in depression. *Pharmacopsychiatry* 32: 47–55
11. Ostroff R, Gonzales M, Sanacora G (2005) Antidepressant effect of ketamine during ECT. *Am J Psychiatry* 162: 1385–1386
12. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ et al. (2006) A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63: 856–864
13. Frizzo ME, Dall'Onder LP, Dalcin KB, Souza DO (2004) Riluzole enhances glutamate uptake in rat astrocyte cultures. *Cell Mol Neurobiol* 24: 123–128
14. Coric V, Milanovic S, Wasyluk S et al. (2003) Beneficial effects of the antiglutamatergic agent riluzole in a patient diagnosed with obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 167: 219–220
15. Zarate CA Jr, Payne JL, Quiroz J et al. (2004) An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry* 161: 171–174

16. Yan QS, Reith ME, Jobe PC, Dailey JW (1997) Dizocipine (MK-801) increases not only dopamine but also serotonin and norepinephrine transmissions in the nucleus accumbens as measured by microdialysis in freely moving rats. *Brain Res* 765: 149–158
17. Martin P, Carlsson ML, Hjorth S (1998) Systemic PCP treatment elevates brain extracellular 5-HT: a microdialysis study in awake rats. *Neuroreport* 9: 2985–2988
18. Kim JS, Schmid-Burgk W, Claus D, Kornhuber HH (1982) Increased serum glutamate in depressed patients. *Arch Psychiatr Nervenkr* 232: 299–304
19. Mauri MC, Ferrara A, Boscati L et al. (1998) Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology* 37: 124–129
20. Maes M, Song C, Lin A et al. (1998) The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 10: 313–318
21. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN et al. (2004) Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61: 705–713
22. Nowak G, Ordway GA, Paul IA (1995) Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 675: 157–164
23. Nudmamud-Thanoi S, Reynolds GP (2004) The NR1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders. *Neurosci Lett* 372: 173–177
24. Scarr E, Pavey G, Sundram S et al. (2003) Decreased hippocampal NMDA, but not kainate or AMPA receptors in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 5: 257–264
25. Martin A, Heyes MP, Salazar AM et al. (1992) Progressive slowing of reaction time and increasing cerebrospinal fluid concentrations of quinolinic acid in HIV-infected individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4: 270–279
26. Heyes MP, Brew BJ, Martin A et al. (1991) Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status. *Ann Neurol* 29: 202–209
27. Heyes MP, Saito K, Lackner A et al. (1998) Sources of the neurotoxin quinolinic acid in the brain of HIV-1-infected patients and retrovirus-infected macaques. *FASEB J* 12: 881–896
28. Lapin IP (2003) Neurokynurenines (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety. *Adv Exp Med Biol* 527: 121–125
29. Wichers MC, Koek GH, Robaey G et al. (2005) IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 10: 538–544
30. Fedele E, Foster AC (1993) An evaluation of the role of extracellular amino acids in the delayed neurodegeneration induced by quinolinic acid in the rat striatum. *Neuroscience* 52: 911–917
31. Chen Q, Surmeier DJ, Reiner A (1999) NMDA and non-NMDA receptor-mediated excitotoxicity are potentiated in cultured striatal neurons by prior chronic depolarization. *Exp Neurol* 159: 283–296
32. Myint AM, Kim YK (2003) Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses* 61: 519–525
33. Aloisi F, Ria F, Adorini L (2000) Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunol Today* 21: 141–147
34. Müller N, Hofschuster E, Ackenheil M et al. (1993) Investigations of the cellular immunity during depression and the free interval: evidence for an immune activation in affective psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 17: 713–730
35. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E et al. (1995) Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 34: 301–309
36. Maes M, Meltzer HY, Buckley P, Bosmans E (1995) Plasma-soluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244: 325–329
37. Müller N, Schwarz MJ (2002) Immunology in anxiety and depression. In: Kasper S, Boer JA den, Sitsen JMA (eds) *Handbook of depression and anxiety*. Marcel Dekker, New York, pp 267–288
38. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E et al. (2001) Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 11: 203–208
39. Herbert TB, Cohen S (1993) Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 113: 472–486
40. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M et al. (1996) Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatr Scand* 94: 198–204
41. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J et al. (2001) Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251: 90–97
42. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY et al. (1994) Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Res* 54: 143–160
43. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E et al. (1996) Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 64: 161–167
44. Kim YK, Suh IB, Kim H et al. (2002) The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 7: 1107–1114
45. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY et al. (1993) Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 49: 11–27
46. Berk M, Wadde AA, Kuschke RH, O'Neill-Kerr A (1997) Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res* 43: 529–534
47. Maes M, Bosmans E, De Jongh R et al. (1997) Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 9: 853–858
48. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P et al. (1997) Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247: 228–233
49. Song C, Lin A, Bonaccorso S et al. (1998) The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disord* 49: 211–219
50. Katila H, Appelberg B, Hurme M, Rimón R (1994) Plasma levels of interleukin-1 beta and interleukin-6 in schizophrenia, other psychoses, and affective disorders. *Schizophr Res* 12: 29–34
51. Brambilla F, Maggioni M (1998) Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 97: 309–313
52. Ershler WB, Sun WH, Binkley N et al. (1993) Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and in vitro production is modifiable by dietary restriction. *Lymphokine Cytokine Res* 12: 225–230
53. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T et al. (1999) Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 33: 407–418
54. Maes M (1995) Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 19: 11–38
55. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M (2005) Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 201–217
56. Duch DS, Woolf JH, Nichol CA et al. (1984) Urinary excretion of biopterin and neopterin in psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 11: 83–89
57. Dunbar PR, Hill J, Neale TJ, Mellsoop GW (1992) Neopterin measurement provides evidence of altered cell-mediated immunity in patients with depression, but not with schizophrenia. *Psychol Med* 22: 1051–1057
58. Bonaccorso S, Lin AH, Verkerk R et al. (1998) Immune markers in fibromyalgia: comparison with major depressed patients and normal volunteers. *J Affect Disord* 48: 75–82
59. Müller N, Riedel M, Schwarz MJ, Engel RR (2005) Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 149–151
60. Weiss G, Murr C, Zoller H et al. (1999) Modulation of neopterin formation and tryptophan degradation by Th1- and Th2-derived cytokines in human monocyte cells. *Clin Exp Immunol* 116: 435–440
61. Braun D, Longman RS, Albert ML (2005) A two-step induction of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity during dendritic-cell maturation. *Blood* 106: 2375–2381
62. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM (2005) The role of IFN-gamma and TNF-alpha-responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res* 25: 20–30
63. Carlin JM, Ozaki Y, Byrne GI et al. (1989) Interferons and indoleamine 2,3-dioxygenase: role in antimicrobial and antitumor effects. *Experientia* 45: 535–541
64. Taylor MW, Feng GS (1991) Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J* 5: 2516–2522
65. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P (2003) Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol* 24: 242–248
66. Mellor AL, Munn DH (1999) Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunol Today* 20: 469–473
67. Munn DH, Shafiqzadeh E, Attwood JT et al. (1999) Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J Exp Med* 189: 1363–1372
68. Saito K, Crowley JS, Markey SP, Heyes MP (1993) A mechanism for increased quinolinic acid formation following acute systemic immune stimulation. *J Biol Chem* 268: 15496–15503
69. Alberati GD, Ricciardi CP, Kohler C, Cesura AM (1996) Regulation of the kynurenine metabolic pathway by interferon-gamma in murine cloned macrophages and microglial cells. *J Neurochem* 66: 996–1004

Hier steht eine Anzeige.



70. Rosa-Neto P, Diksic M, Okazawa H et al. (2004) Measurement of brain regional alpha-[11C]methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61: 556–563
71. Leyton M, Paquette V, Gravel P et al. (2006) alpha-[11C]Methyl-L-tryptophan trapping in the orbital and ventral medial prefrontal cortex of suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol* 16: 220–223
72. Dantzer R (2001) Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 15: 7–24
73. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A et al. (2001) Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 58: 445–452
74. Reichenberg A, Kraus T, Haack M et al. (2002) Endotoxin-induced changes in food consumption in healthy volunteers are associated with TNF-alpha and IL-6 secretion. *Psychoneuroendocrinology* 27: 945–956
75. Raison CL, Capuron L, Miller AH (2006) Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27: 24–31
76. Bonaccorso S, Meltzer HY, Maes M (2000) Psychological and behavioral effects of interferons. *Curr Opin Psychiatry* 13: 673–677
77. Schäfer M, Horn M, Schmidt F et al. (2004) Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon-alpha. *Brain Behav Immun* 18: 555–562
78. Hauser P, Khosla J, Aurora H et al. (2002) A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 7: 942–947
79. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A et al. (2002) Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 22: 86–90
80. Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ et al. (2002) Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 7: 468–473
81. Capuron L, Neurauder G, Musselman DL et al. (2003) Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 54: 906–914
82. Amirkhani A, Rajda C, Arvidsson B et al. (2005) Interferon-beta affects the tryptophan metabolism in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 12: 625–631
83. Patten SB, Francis G, Metz LM et al. (2005) The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 11: 175–181
84. Marzi M, Vigano A, Trabattini D et al. (1996) Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 106: 127–133
85. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S et al. (2002) Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 71: 1837–1848
86. Josefsson A, Berg G, Nordin C, Sydsjo G (2001) Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 251–255
87. O'Hara MW, Swain AM (1996) Rates and risk of post-partum depression – a meta-analysis. In *Rev Psychiatry* 8: 37–54
88. Kohl C, Walch T, Huber R et al. (2005) Measurement of tryptophan, kynurenine and neopterin in women with and without postpartum blues. *J Affect Disord* 86: 135–142
89. Gard PR, Handley SL, Parsons AD, Waldron G (1986) A multivariate investigation of postpartum mood disturbance. *Br J Psychiatry* 148: 567–575
90. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L et al. (1999) The role of pterins and related factors in the biology of early postpartum depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 9: 295–300
91. Linnoila M, Whorton AR, Rubinow DR et al. (1983) CSF prostaglandin levels in depressed and schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 40: 405–406
92. Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B et al. (1986) Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry Res* 17: 41–47
93. Ohishi K, Ueno R, Nishino S et al. (1988) Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression. *Biol Psychiatry* 23: 326–334
94. Mtabaji JP, Manku MS, Horrobin DF (1977) Actions of the tricyclic antidepressant clomipramine on responses to pressor agents. Interactions with prostaglandin E2. *Prostaglandins* 14: 125–132
95. Yaron I, Shirazi I, Judovich R et al. (1999) Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures. *Arthritis Rheum* 42: 2561–2568
96. Paykel ES, Myers JK, Dienelt MN et al. (1969) Life events and depression. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 21: 753–760
97. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS (2004) Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 1765–1781
98. Roy A, Pickar D, Paul S et al. (1987) CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry* 144: 641–645
99. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC (2005) Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 30: 846–856
100. Salas MA, Evans SW, Levell MJ, Whicher JT (1990) Interleukin-6 and ACTH act synergistically to stimulate the release of corticosterone from adrenal gland cells. *Clin Exp Immunol* 79: 470–473
101. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR et al. (1993) Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 133: 2523–2530
102. Miyahara S, Komori T, Fujiwara R et al. (2000) Effects of repeated stress on expression of interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor mRNAs in rat hypothalamus and midbrain. *Life Sci* 66: L93–L98
103. Besedovsky H, Rey A del, Sorkin E, Dinarello CA (1986) Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 233: 652–654
104. Berkenbosch F, Oers J van, Rey A del et al. (1987) Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science* 238: 524–526
105. Sundar SK, Cierpial MA, Kilts C et al. (1990) Brain IL-1-induced immunosuppression occurs through activation of both pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system by corticotropin-releasing factor. *J Neurosci* 10: 3701–3706
106. Weiss JM, Quan N, Sundar SK (1994) Immunological consequences of Interleukin-1 in the brain. *Neuropsychopharmacol* 10: 833
107. Plata-Salaman CR (1991) Immunoregulators in the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 15: 185–215
108. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG (2004) Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 19: 397–403
109. Pugh CR, Nguyen KT, Gonyea JL et al. (1999) Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation. *Behav Brain Res* 106: 109–118
110. Nguyen KT, Deak T, Owens SM et al. (1998) Exposure to acute stress induces brain interleukin-1 beta protein in the rat. *J Neurosci* 18: 2239–2246
111. Madrigal JL, Garcia-Bueno B, Moro MA et al. (2003) Relationship between cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-2 in rat cortex after stress. *Eur J Neurosci* 18: 1701–1705
112. Sapolsky RM (1985) A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci* 5: 1228–1232
113. Woolley CS, Gould E, McEwen BS (1990) Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 531: 225–231
114. Moghaddam B, Bolinao ML, Stein-Behrens B, Sapolsky R (1994) Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res* 655: 251–254
115. Stein-Behrens BA, Lin WJ, Sapolsky RM (1994) Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J Neurochem* 63: 596–602
116. Takahashi T, Kimoto T, Tanabe N et al. (2002) Corticosterone acutely prolonged N-methyl-D-aspartate receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> elevation in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurochem* 83: 1441–1451
117. Nair A, Bonneau RH (2006) Stress-induced elevation of glucocorticoids increases microglia proliferation through NMDA receptor activation. *J Neuroimmunol* 171: 72–85
118. Müller N, Schwarz MJ (2003) Role of the cytokine network in major psychoses. In: Hertz L (ed) *Non-neuronal cells of the nervous system: function and dysfunction*. Elsevier, Amsterdam, pp 999–1031
119. Xiao BG, Link H (1999) Is there a balance between microglia and astrocytes in regulating Th1/Th2-cell responses and neuropathologies? *Immunol Today* 20: 477–479
120. Cotter D, Pariante C, Rajkowska G (2002) Glial pathology in major psychiatric disorders. In: Agam G, Belmaker RH, Everall I (eds) *The post-mortem brain in psychiatric research*. Kluwer Acad Pub, Boston, pp 291–324
121. Ongur D, Drevets WC, Price JL (1998) Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 13290–13295
122. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J et al. (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 45: 1085–1098

123. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD (2001) Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 49: 741–752
124. Rajkowska G (2003) Depression: what we can learn from postmortem studies. *Neuroscientist* 9: 273–284
125. Johnston-Wilson NL, Sims CD, Hofmann J-P et al. (2000) Disease-specific alterations in frontal cortex brain proteins in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 5: 142–149
126. Miguel-Hidalgo JJ, Baucom C, Dilley G et al. (2000) Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguishes younger from older adults in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 48: 861–873
127. Si X, Miguel-Hidalgo JJ, O'Dwyer G et al. (2004) Age-dependent reductions in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 2088–2096
128. Davis S, Thomas A, Perry R et al. (2002) Glial fibrillary acidic protein in late life major depressive disorder: an immunocytochemical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 556–560
129. Fatemi SH, Laurence JA, Raghi-Niknam M et al. (2004) Glial fibrillary acidic protein is reduced in cerebellum of subjects with major depression, but not schizophrenia. *Schizophr Res* 69: 317–323
130. Rajkowska G (2005) Astroglia in the cortex of schizophrenics: Histopathology finding. *World J Biol Psychiatry* 6: 74
131. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ et al. (2005) Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 15653–15658
132. Gegelashvili G, Robinson MB, Trotti D, Rauen T (2001) Regulation of glutamate transporters in health and disease. *Prog Brain Res* 132: 267–286
133. Auger C, Attwell D (2000) Fast removal of synaptic glutamate by postsynaptic transporters. *Neuron* 28: 547–558
134. Danbolt NC (2001) Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 65: 1–105
135. Maes M, Song C, Lin AH et al. (1999) Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology* 20: 370–379
136. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M et al. (1995) Cytokine production and serum proteins in depression. *Scand J Immunol* 41: 534–538
137. Bengtsson BO, Zhu J, Thorell LH et al. (1992) Effects of zimeldine and its metabolites, clomipramine, imipramine and maprotiline in experimental allergic neuritis in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 39: 109–122
138. Song C, Leonard BE (1994) An acute phase protein response in the olfactory bulbectomized rat: effect of sertraline treatment. *Med Sci Res* 22: 313–314
139. Zhu J, Bengtsson BO, Mix E et al. (1994) Effect of monoamine reuptake inhibiting antidepressants on major histocompatibility complex expression on macrophages in normal rats and rats with experimental allergic neuritis (EAN). *Immunopharmacology* 27: 225–244
140. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H (2000) Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 22: 370–379
141. Kenis G, Maes M (2002) Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 5: 401–412
142. Sluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M et al. (1995) Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann NY Acad Sci* 762: 474–476
143. Pollak Y, Yirmiya R (2002) Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 5: 389–399
144. Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD et al. (2003) Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ECT* 19: 183–188
145. Dimitrov S, Lange T, Tiekens S et al. (2004) Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain Behav Immun* 18: 341–348
146. Casolini P, Catalani A, Zuena AR, Angelucci L (2002) Inhibition of COX-2 reduces the age-dependent increase of hippocampal inflammatory markers, corticosterone secretion, and behavioral impairments in the rat. *J Neurosci Res* 68: 337–343
147. Hu F, Wang X, Pace TW et al. (2005) Inhibition of COX-2 by celecoxib enhances glucocorticoid receptor function. *Mol Psychiatry* 10: 426–428
148. Song C, Leonard BE (eds) (2000) *Fundamentals of psychoneuroimmunology*. J Wiley and Sons, Chichester, New York
149. Cao C, Matsumura K, Ozaki M, Watanabe Y (1999) Lipopolysaccharide injected into the cerebral ventricle evokes fever through induction of cyclooxygenase-2 in brain endothelial cells. *J Neurosci* 19: 716–725
150. Sandrini M, Vitale G, Pini LA (2002) Effect of rofecoxib on nociception and the serotonin system in the rat brain. *Inflamm Res* 51: 154–159
151. Salzberg-Brenhouse HC, Chen EY, Emerich DF et al. (2003) Inhibitors of cyclooxygenase-2, but not cyclooxygenase-1 provide structural and functional protection against quinolinic acid-induced neurodegeneration. *J Pharmacol Exp Ther* 306: 218–228
152. Collantes-Esteves E, Fernandez-Perrez Ch (2003) Improved self-control of osteoarthritis pain and self-reported health status in non-responders to celecoxib switched to rofecoxib: results of PAVIA, an open-label post-marketing survey in Spain. *Curr Med Res Opin* 19: 402–410
153. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S et al. (2006) The Cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: Results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 11: 680–684

## Der „Allen Brain Atlas“ Eine molekulare Karte des Gehirns

### Ein Internationales Forscherteam veröffentlicht dreidimensionalen Atlas der Genexpression im Maus-Gehirn.

Der „Allen Brain Atlas“ (ABA) ist das Ergebnis eines internationalen Forschungsprojektes, dessen Vorarbeiten bereits in den 1990er-Jahren angestoßen wurden. Der Atlas wurde nach dem Microsoft-Mitbegründer Paul Allen benannt, der die Realisation des Projekts finanziell ermöglicht hat. Der ABA ist der erste umfassende Atlas der räumlichen Expression von Genen im Gehirn und ist weltweit über das Internet zugänglich ([www.brainatlas.org/aba](http://www.brainatlas.org/aba)).

Die zugrunde liegende Technologie wurde von Prof. Gregor Eichele und seinem Team in der Max-Planck-Gesellschaft entwickelt. Die zur Erstellung des ABA eingesetzte Methode beruht auf der Analyse und anschließenden Kartographierung der in Nervenzellen vorliegenden Gentranskripte (mRNA) mit markierten Sonden. Die automatisierte Technik erlaubt den Nachweis von nur einigen wenigen mRNA-Molekülen in den Dendriten der Nervenzellen und ermöglicht so die Abgrenzung und Definition von sehr kleinen Hirnbereichen. Insgesamt umfasst der ABA ca. 20.000 Expressionsmuster und zeigt diese Information auf aneinander gereihten Schnitten durch das Gehirn.

Die genaue Definition einzelner, zum Teil sehr kleiner Gehirnbereiche durch dort exprimierte Gene ist von großem Nutzen für die neurobiologische und medizinische Forschung. Markergene könnten für die gezielte Diagnostik und Therapie eingesetzt werden. Beispielsweise könnte man bei der Untersuchung von abnormalen Gehirnen mit verschiedenen Markern herausfinden, welche Gehirnregionen beeinträchtigt sind, oder durch die gezielte Kombination der Marker mit anderen Stoffen erreichen, dass Enzyme in bestimmten Regionen aktiviert werden. Von Fachleuten wird der ABA bereits als ähnlich wichtig angesehen wie die Entschlüsselung des menschlichen Genoms.

#### Literatur:

Lein ES, Hawrylycz MJ, Ao N et al. (2006) Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature advanced online publication*, doi:10.1038/nature05453

*Quelle: Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V., [www.mpg.de](http://www.mpg.de)*