

Neuroprotektive Ansätze bei der antidepressiven Behandlung

Die Unipolare Depression ist mit einer Prävalenz von 8,1% und einer Lebenszeitprävalenz von über 10% in Deutschland eine der häufigsten psychischen Erkrankungen [1]. Trotz effektiver medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapieoptionen führt die Standardtherapie bei gut einem Drittel aller Patienten nicht zum gewünschten Erfolg; dies gilt gleichermaßen für pharmako- wie psychotherapeutische und deren Kombinationsstrategien [2]. Diese als „therapierefraktär“ bezeichnete Gruppe zeichnet sich durch eine nach mindestens zwei konventionellen Behandlungsversuchen persistierende, klinisch relevante Symptomatik aus. Hierbei gilt, dass eine Residualsymptomatik, d.h. fehlende vollständige Remission, mit einer deutlich schlechteren Prognose hinsichtlich Rückfallrisiko, somatischen Symptomen und einer langfristigen sozioökonomischen Beeinträchtigung einhergeht [3]. Auch stellen depressive Episoden einen Risikofaktor für spätere demenzielle und/oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie KHK, Herzinfarkt, ischämischen Hirninsult sowie für das Metabolische Syndrom dar [4].

Interessanterweise zeichnet sich die therapierefraktäre Depression (TRD) durch spezifische pathophysiologische Aspekte aus. Die bei Depressionen häufig leicht erhöhten Konzentrationen peripherer pro-inflammatorischer Marker wie z.B. CRP, TNF- α , MIF oder IL-6 zeigen sich bei der TRD in besonderem Maße erhöht, sodass für die TRD eine inflammatorische Pathogenese naheliegt [5–9]. Auch sind erhöhte Entzündungswerte ein Prädiktor für die antidepressive Wirksamkeit einer experimentellen anti-entzündlichen Behandlung [10]. Auf zellulärer Ebene wird hier eine chronische Aktivierung der hirneigenen Makrophagen (Mikroglia) angenommen [11]. Diese führt zu veränderter lokaler Homöostase von Neurotransmittern und endogenen neuroprotektiven Molekülen. So resultiert eine entzündliche Aktivierung der Mikroglia einerseits in einem verstärkten Abbau des Serotonin-Vorläufers Tryptophan mit gesteigerter Synthese neurotoxischer Nebenprodukte [12]. Andererseits führt eine chronische Aktivierung von Mikroglia zu einer lokalen Reduktion

von lokal synthetisierten, neuroprotektiv und anti-inflammatorisch wirksamen Vitamin-A-Derivaten (Retinoiden) [13]. Sowohl Entzündungsreaktion als auch die hiermit in Verbindung stehende gestörte Retinoidhomöostase kommen zum Teil als Mechanismen der TRD in Betracht.

Hier setzen innovative, anti-inflammatorische und neuroprotektive Therapieoptionen an, um den Behandlungserfolg in dieser Zielgruppe zu verbessern.

Eine besonders vielversprechende Substanz ist das bereits in dermatologischer Indikation lang etablierte und gut verträgliche ZNS-gängige Antibiotikum Minocyclin. Minocyclin, aus der Klasse der Tetracykline, ist seit langem bekannt für seine pleiotrope Wirkung in der Therapie entzündlicher Akne. Weitere pleiotrope Wirkungsweisen beinhalten neuroprotektive und anti-inflammatorische Effekte im Gehirn [14]. Tierexperimentell vielfach belegt kann Minocyclin mittlerweile als „Prototypenhemmstoff“ der Mikrogliaaktivierung bezeichnet werden [15]. In eigenen präklinischen Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass Minocyclin seine neuroprotektiven und anti-inflammatorischen Eigenschaften sowohl in der Haut als auch im Hirn über eine direkte Augmentation lokaler Retinoidwirkung vermittelt [16, 17].

Mit der gezielten Hemmung einer Mikrogliaaktivierung und der Wiederherstellung einer gestörten Retinoidhomöostase hat Minocyclin somit das Potenzial eines echten „Disease Modifiers“ in der Therapie der TRD. Auch das mittlerweile vermehrt in antidepressiver Indikation eingesetzte Ketamin, welches pharmakodynamisch einen Modulator am NMDA-Rezeptor darstellt, zeigt ebenfalls deutliche anti-inflammatorische Eigenschaften [18]. Die zugrundeliegenden Mechanismen, welche auch in vitro beschrieben sind [19], sind noch Gegenstand aktueller, auch eigener Forschungsvorhaben.

Ob sich der vielversprechende Ansatz einer Minocyclinbehandlung bei therapierefraktärer Depression auch in der klinischen

Praxis bewährt, wird derzeit in einer bundesweiten Proof-of-Concept Studie untersucht [20]. Hier erhalten Patienten zusätzlich zu ihrer konventionellen antidepressiven Medikation 200 mg Minocyclin oder Placebo über einen Zeitraum von 6 Wochen.

Interessenkonflikte

Folgende Firmen haben an der Klinik für Psychiatrie die Durchführung von klinischen Studien unterstützt: Axovant, Biogen, Genentech/Roche, Janssen/Johnson&Johnson, Lilly, Lundbeck, Probiadrug, TRX-Pharmaceuticals

Autor



Isabella Heuser
Direktorin der Klinik für Psychiatrie an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Isabella Heuser
Direktorin der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité-Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
isabella.heuser@charite.de

Literatur

- [1] Busch MA et al. [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56: 733–739
- [2] Rush AJ et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2006; 163: 1905–1917
- [3] Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biological Psychiatry 2003; 53: 649–659
- [4] Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2015; 5: e008853
- [5] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines

- in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 732–741
- [6] Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31
- [7] Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71: 171–186
- [8] Lanquillon S et al. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 370–379
- [9] Uher R et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 1278–1286
- [10] Raison CL et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 31–41
- [11] Setiawan E et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 268–275
- [12] Hochstrasser T et al. Inflammatory stimuli reduce survival of serotonergic neurons and induce neuronal expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in rat dorsal raphe nucleus organotypic brain slices. *Neuroscience* 2011; 184: 128–138
- [13] Hellmann-Regen J et al. Accelerated degradation of retinoic acid by activated microglia. *J Neuroimmunol* 2013; 256: 1–6
- [14] Garner SE et al. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD002086
- [15] Yrjanheikki J et al. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 13496–13500
- [16] Regen F et al. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *World J Biol Psychiatry* 2016; 17: 634–640
- [17] Regen, F et al. Inhibition of retinoic acid catabolism by minocycline: evidence for a novel mode of action? *Exp Dermatol* 2015; 24: 473–476
- [18] Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg* 2011; 62: 47–58
- [19] Kawasaki T et al. Ketamine suppresses pro-inflammatory cytokine production in human whole blood in vitro. *Anesth Analg* 1999; 89: 665–669
- [20] Clinicaltrials.gov Identifier: NCT02456948