

**Zytokine und Depression:
Neuroimmunologische Aspekte depressiver Störungen und der
modulierende Einfluss des Körpergewichtes**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

Eingereicht von:

Nicole Lichtblau

Geboren am 25.02.1987 in Görlitz

Angefertigt an der:

Claussen-Simon-Stiftungsprofessur für Neurobiologie affektiver Störungen innerhalb der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Hubertus Himmerich

Mitbetreuer: Dr. med. Frank M. Schmidt

Gutachter: Prof. Dr. med. Steffi G. Riedel-Heller, Institut für Sozialmedizin,
Arbeitsmedizin und Public Health, Leipzig
PD Dr. med. Ute Krügel, Rudolf-Boehm-Institut für Pharmakologie und
Toxikologie, Leipzig

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 21.04.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	S. 3
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	S. 5
1. Hintergrund	
1.1. Depressionen	S. 6
1.2. Das Immunsystem	S. 7
1.3. Gegenwärtige immunologische Hypothesen zur Depressionsentstehung.....	S. 11
1.4. Immunologische Befunde bei depressiven Störungen.....	S. 12
2. Methodik	
2.1. Studiendesign	S. 15
2.2. Studienteilnehmer	S. 15
2.3. Depressionsdiagnostik	S. 17
2.4. Probengewinnung und biochemische Analyse	S. 17
2.5. Aktometer-basierte Messungen der körperlichen Aktivität	S. 17
2.6. Statistische Analysen	S. 18
3. Ergebnisse	S. 20
4. Publikationen	
4.1. Publikation 1: Cytokines as biomarkers in depressive disorder: Current standing and prospects.	S. 22
4.2. Publikation 2: Cytokine levels in depressed and nondepressed subjects, and moderating effects of obesity.	S. 34
5. Diskussion	S. 40
6. Zusammenfassung	S. 45
7. Literaturverzeichnis	S. 47
8. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	S. 56
9. Lebenslauf und Publikationsverzeichnis	S. 57
10. Danksagung	S. 59

Bibliografische Angaben

Name: Lichtblau, Nicole

Titel: Zytokine und Depression: Neuroimmunologische Aspekte depressiver Störungen und der modulierende Einfluss des Körpergewichtes

Universität Leipzig, Dissertation

60 S.; 98 Lit.; 1 Abb.; 4 Tab.

REFERAT

Es konnte bisher vielfach gezeigt werden, dass Zytokine im Zusammenhang mit depressiven Störungen stehen. Darauf aufbauend untersuchten wir die Expression mehrerer Zytokine bei depressiv Erkrankten. Wir verglichen die Serumkonzentrationen der Interleukine (IL) IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 und IL-13, des Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktors (GM-CSF), des Interferons-gamma (IFN- γ) und des Tumornekrosefaktors-alpha (TNF- α) bei 64 Probanden mit einer akuten depressiven Symptomatik und bei 206 nicht-depressiven Probanden. Depressive Patienten wiesen im Vergleich zu den nicht-depressiven Probanden erhöhte Konzentrationen von IL-2, IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α auf. Bei Aufteilung der Gruppen in nicht-adipöse (BMI < 30) und adipöse (BMI \geq 30) Probanden zeigten nicht-adipöse Depressive (n = 40) erhöhte Konzentrationen von IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α im Vergleich zu den nicht-adipösen Probanden ohne eine Depression (n=85). Adipöse Depressive (n = 24) zeigten erhöhte Konzentrationen von IL-5, IL-12 und IFN- γ verglichen mit adipösen Probanden ohne eine Depression (n = 121). Verschiedene Zytokinkonzentrationen waren in Abhängigkeit von körperlicher Aktivität, Berufstätigkeit und Schlafverhalten verändert, was eine Assoziation der Zytokinproduktion mit Verhaltensaspekten nahelegt. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme einer Überexpression pro-inflammatorischer Zytokine bei der Depression und erweitern das Spektrum der Zytokine, die möglicherweise mit Depressionen assoziiert sind, um GM-CSF, IL-5 und IL-13. Veränderungen dieser Zytokine könnten zur Erklärung beitragen, warum allergische und asthmatische Erkrankungen häufig mit einer Depression einhergehen.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BDI	Beck-Depressionsinventar
BDNF	Hirneigener Wachstumsfaktor für Nervenzellen [<i>brain derived neurotropic factor</i>]
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CRH	Corticosteroid-Releasing Hormon
DSM-IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen [<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th version</i>]
evtl.	eventuell
GLM	Generalisierte Lineare Modelle
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor
HAMD	Hamilton-Depressionsskala
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICD-10	Internationale Klassifikation der Erkrankungen [<i>International Classification of Diseases, 10th version</i>]
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFB	Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Adipositas Erkrankungen Leipzig [<i>integrated research- and treatment center for adiposity diseases Leipzig</i>]
IFN	Interferon
IgE	Immunglobulin der Klasse E
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IgM	Immunglobulin der Klasse M
IL	Interleukin
k. A.	keine Angabe
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex [<i>major histocompatibility complex</i>]
MS	Multiple Sklerose
NKZ	Natürliche Killerzellen

NO	Stickoxid
n. s.	nicht signifikant
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika [<i>non steroidal antiinflammatory drugs</i>]
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RA	Rheumatoide Arthritis
Ras	<i>Rat Sarkoma</i> (ein Proto-Onkogen)
ERK	extrazelluläre signal-regulierte Kinase
SKID	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [<i>serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor</i>]
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [<i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>]
Tab.	Tabelle
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TH1	T-Helferzellen vom Typ 1
TH2	T-Helferzellen vom Typ 2
TH17	T-Helferzellen vom Typ 17
TNF	Tumornekrosefaktor
T _{reg}	Regulatorische T-Zellen
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
WAT	weißes Fettgewebe [<i>white adipose tissue</i>]
WHO	Weltgesundheitsorganisation [<i>World Health Organisation</i>]
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Zeitstrahl des Studienverlaufs..... S. 16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Klassifikation depressiver Erkrankungen nach ICD-10 anhand ihres Schweregrades und Verlaufs.S. 6

Tabelle 2:

Zusammenstellung der Zytokine, der Zellen, die sie sezernieren, ihrer Zielzellen und ihrer immunologischen Effekte. S. 10

Tabelle 3:

Zytokine und Depression.S. 14

Tabelle 4:

Soziodemografische Daten und klinische Basisvariablen.S. 20

1. Hintergrund

1.1. Depressionen

Depressionen gehören mit einer weltweiten 12-Monats-Prävalenz von aktuell ungefähr 6% und einem Lebenszeitrisiko von etwa 11 bis 15% zu den weitverbreiteten Erkrankungen (Bromet et al., 2011). Sie sind entsprechend der Internationalen Klassifikationen von Erkrankungen (ICD-10) durch das Vorliegen von wenigstens zwei der drei Leitsymptome gedrückte Stimmung, Freud- und Interessenlosigkeit sowie Antriebsmangel und wenigstens zwei Nebensymptomen über mindestens 14 Tage definiert. Zu den Nebensymptomen zählen Schlafstörungen, verminderter oder gesteigerter Appetit, sozialer Rückzug, vermindertes Selbstwertgefühl, Konzentrationsstörungen und andere kognitive Defizite, Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken und -handlungen. Aufgrund des hohen Suizidrisikos während einer schweren depressiven Episode ist die Depression auch eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Das Risiko für einen Suizidversuch während einer schweren depressiven Episode liegt bei etwa 15%, Suizidgedanken treten sogar bei 60% der Betroffenen auf (Sokero et al., 2003). Je nach Symptomatik unterscheidet man leichte, mittelgradige und schwere Episoden (Tab. 1).

Tabelle 1: Klassifikation depressiver Erkrankungen nach ICD-10 anhand ihres Schweregrades und Verlaufs.

<u>Einteilung nach Schweregrad</u>	
Leichte Depression	2 Hauptkriterien und ≥ 2 Nebenkriterien
Mittelgradige Depression	2 Hauptkriterien und ≥ 3 Nebenkriterien
Schwere Depression	3 Hauptkriterien und ≥ 4 Nebenkriterien
<u>Einteilung nach Verlauf</u>	
Depressive Episode	Aktuell erste depressive Episode
Rezidivierende depressive Störung	Depressive Episode bereits in der Vorgeschichte
Bipolare Störung	Manische oder hypomanische Episoden in der Vorgeschichte

Im klinischen Alltag werden Depressionen auch nach ätiologischen und symptomatischen Merkmalen eingeteilt, wenngleich das wissenschaftlich gesicherte Wissen über die

Entstehung der Depression und ihrer Unterformen nicht ausreichend ist, um eine ätiologische oder symptomatische Einteilung vorzunehmen.

Beispielsweise unterscheidet man in der klinischen Umgangssprache organische von endogenen Depressionen. Organisch bedingten Depressionen sollen somatische Erkrankungen wie Tumore, chronische Entzündungen wie eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder eine Rheumatoide Arthritis (RA), Autoimmunerkrankungen wie die Multiple Sklerose (MS), Gehirnerkrankungen wie Demenz oder Schlaganfall oder Stoffwechselerkrankungen wie eine Hypothyreose zugrunde liegen. Die beteiligten Pathomechanismen sind hierbei jedoch nicht geklärt, und es ist unklar, ob den als endogen bezeichneten Depressionen nicht doch ein organisches Korrelat oder eine organische Erkrankung zugrunde liegt. Auf der Symptomebene lassen sich beispielsweise (bspw.) die atypische Depression mit gesteigertem Appetit und vermehrtem Schlafbedürfnis und die melancholische Depression mit typischerweise frühmorgendlichem Erwachen, Appetitmangel und Traurigkeit unterscheiden. Ferner treten depressive Episoden im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen auf, wie bspw. bei der Bipolaren Erkrankung, Sucht und Schizophrenie.

1.2. Das Immunsystem

Das menschliche Immunsystem dient dem Schutz des Körpers vor Krankheitserregern und ist in körpereigene Prozesse der Zellregeneration eingebunden. Es lässt sich in die angeborene und die erworbene Immunabwehr unterteilen. Die angeborene Immunabwehr kann Krankheitserreger bekämpfen, ohne vorher mit ihnen in Kontakt gekommen zu sein. Die adaptive, erworbene Immunabwehr zeichnet sich dagegen durch die Anpassungsfähigkeit gegenüber Krankheitserregern und ihre gezielte Bekämpfung aus. Die Aufgaben der angeborenen Immunabwehr werden in der Körperperipherie von Monozyten, Makrophagen, Dendritischen Zellen, Granulozyten und natürlichen Killerzellen (NKZ) wahrgenommen. Zu den Zellen der erworbenen Immunabwehr zählen T-Helferzellen, zytotoxische T-Zellen und B-Lymphozyten.

Zytokine sind Botenstoffe, die unter anderem (u. a.) von diesen Immunzellen der angeborenen und der erworbenen Immunabwehr produziert werden und die Informationen innerhalb des Immunsystems, aber auch zwischen dem Immunsystem und anderen Funktionsbereichen des Körpers vermitteln. Dazu zählen bspw. die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-

Achse (HHN-Achse) (Capuron und Miller, 2011), das periphere und zentrale Nervensystem (ZNS) (Dantzer, 2009) und das Fettgewebe (Han und Levings, 2013).

Normalerweise verhindert die Blut-Hirn-Schranke (BHS) einen Übertritt von Immunzellen und Zytokinen aus der Peripherie ins ZNS. Man weiß mittlerweile, dass die über die Zytokine vermittelten Informationen dennoch hauptsächlich über drei Wege ins ZNS weitergeleitet werden. Einerseits können Immunzellen und Zytokine über natürlich vorkommende Lücken der BHS in den paraventriculären Regionen direkt ins Gehirn übertreten. Solche Lücken können aber auch pathologisch auftreten, bspw. nach einem hypoxischen oder entzündlichen Ereignis. Zytokine können auch durch parazelluläre oder transmembrane Diffusion oder durch aktiven Transport die BHS übertreten (Banks, 2001). Sind Immunzellen ins ZNS gelangt, können sie dort selbst Zytokine ausschütten oder Mikroglia und Astrozyten dazu anregen (Dantzer, 2009). Man weiß auch, dass Zytokine, v. a. Interleukin (IL) IL-1 β , an periphere Nerven, bspw. den Vagusnerv, binden und eine neuronale Weiterleitung der Informationen bewirken (Dantzer, 2009; Capuron und Miller, 2011).

Zytokine lassen sich in anti- und pro-inflammatorische Zytokine einteilen. Pro-inflammatorisch sind bspw. IL-1 β , IL-6, Interferon-gamma (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). Anti-inflammatorisch sind IL-4 und IL-10. Für autoimmune Prozesse sind u. a. die Zytokine der IL-17-Familie von Bedeutung. Für allergische Erkrankungen sind neben anderen Zytokinen IL-5 und IL-13 wichtig. Alle Zytokine besitzen mehr als eine Funktion, abhängig von Umgebungssituation und Konstellation mit anderen Zytokinen. Zum Beispiel kann IL-13 sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Effekte haben (de Vries und Zurawski, 1995).

Neben der Einteilung in pro- und anti-inflammatorisch wirksame Zytokine kann man sie auch danach klassifizieren, von welcher Zellart sie freigesetzt werden. T-Helferzellen Typ 1 (TH1) produzieren bspw. IFN- γ und IL-2. Diese führen u. a. zur Aktivierung von Makrophagen. T-Helferzellen Typ 2 (TH2) hingegen synthetisieren und setzen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13 frei, welche als Wachstums- und Differenzierungsfaktoren für B-Zellen, eosinophile Granulozyten und Mastzellen fungieren, aber auch zur Inhibierung von Makrophagen führen (D'Elia und Del Prete, 1999). Die TH1-Zytokine aktivieren vorwiegend die zelluläre Immunabwehr (TH1-Immunantwort), während die TH2-Zytokine v. a. zur Produktion von Antikörpern führen (TH2-Immunantwort), also die humorale Immunantwort aktivieren.

Es gibt Interleukine, die von T-Helferzellen vom Typ 17 (TH17) freigesetzt werden. Dies sind vor allem IL-17 und IL-22, aber auch IL-6 und TNF- α . Sie spielen bspw. bei Autoimmunerkrankungen eine Rolle (Peck und Mallins, 2009). Regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) unterdrücken u. a. autoimmune und entzündliche Immunreaktionen durch IL-10-Ausschüttung und halten damit ein Gleichgewicht im Immunsystem (Vignali et al., 2008).

Eine Übersicht über die für unsere Untersuchung wichtigen Zytokine findet sich in Tabelle 2 mit den produzierenden Zellen, den Zielzellen und den wichtigsten Funktionen im ZNS und in der Peripherie, soweit bisher bekannt.

Tabelle 2: Zusammenstellung der Zytokine, der Zellen, die sie sezernieren, ihrer Zielzellen und ihrer immunologischen Effekte. Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Modifiziert nach: Rink et al. (2011).

Zytokin	Sezernierende Zellen	Zielzellen	Immunologische Effekte
IL-2	T- Zellen	T-, B-Zellen, NKZ, Mono- und Granulozyten	T-Zellaktivierung, Induktion von Apoptose, Zelldifferenzierung, Aktivierung von NKZ und B-Zellen sowie Monozyten und Granulozyten
IL-4	T-Zellen	B-, T- Zellen, NKZ, Mastzellen, Monozyten	B-Zellaktivierung, verstärkte Expression von IgG und IgE, Induktion einer TH2-Antwort und Wachstumsfaktor für Mastzellen
IL-5	T-Zellen, Mastzellen, Eosinophile	Eosinophile und Basophile, (B-Zellen)	Regulation der Expansion von Eosinophilen und Chemotaxis
IL-10	T-Zellen und Mastzellen, Keratinozyten, Monozyten	NKZ, T-, und B-Zellen, Mastzellen und Monozyten	Begrenzung der Entzündung durch Effekte auf Monozyten, inhibiert IL 12 und reguliert Wachstum und Differenzierung von NKZ, B- und T-Zellen sowie Mastzellen und Granulozyten
IL-12	B-Zellen, T-Zellen und Granulozyten	Monozyten, Makrophagen, B-Zellen, Dendritische Zellen	Induktion einer TH1-Immunantwort, Induktion der Produktion von IFN- γ und anderen Zytokinen der NK- und T-Zellen, Verbindung zwischen angeborener und adaptiver Immunität
IL-13	T-Zellen	B-Zellen	Zellproliferation und IgE-Switch, verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen und MHC Klasse II auf Monozyten und Makrophagen, Aktivierung von Eosinophilen und Mastzellen
IFN- γ	T-Zellen, NKZ	T-, B-Zellen, Monozyten, NKZ	Zellaktivierung und Differenzierung, Hochregulation der MHC Expression, verstärkte zytolytische Aktivität
TNF- α	Monozyten, T-Zellen, NKZ	Monozyten, Granulozyten, Gefäßendothel	Pro-inflammatorische Zytokine, Antitumoreffekte
GM-CSF	Monozyten, Makrophagen, T-Zellen	Monozyten, Makrophagen	Stimulation der Myelopoese und der Zellfunktion myeloischer Zellen, Mobilisierung von Stammzellen, pro-inflammatorisch

1.3. Gegenwärtige immunologische Hypothesen zur Depressionsentstehung

Die Entstehung depressiver Störungen ist noch nicht vollständig verstanden. Neben psychosozialen Faktoren wie bspw. chronischem Stress, sozialer Isolation und kritischen Lebensereignissen gibt es auch einige biologisch begründete Erklärungsmodelle zur Depressionsentstehung. Bereits in der Antike war bekannt, dass Entzündungskrankheiten Einfluss auf den Verlauf von Depressionen haben, die damals mit dem Begriff „Melancholie“ bezeichnet wurden (Himmerich und Steinberg, 2011). Auch in heutiger Zeit befassen sich viele Forscher mit den Zusammenhängen zwischen Immunsystem und psychischen Erkrankungen.

1965 postulierte Schildkraut die Monoaminmangelhypothese der Depression und beschrieb, wie ein Mangel an Dopamin, Noradrenalin und Serotonin zur Entstehung von Depressionen führen kann (Schildkraut, 1965). Ursachen für den Serotoninmangel können nach heutigen Erkenntnissen u. a. erhöhte Zytokinkonzentrationen sein, die dazu führen, dass aus Tryptophan kein Serotonin sondern Kynurenin gebildet wird. Denn IL-1 β und IFN- γ stimulieren die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), die aus Tryptophan die potenziell neurotoxischen Substrate Kynurenin und Chinolinsäure bildet (Müller und Schwarz, 2007). Zytokine haben aber nicht nur Einfluss auf die reell vorhandene Menge von Serotonin sondern auch auf die Rezeptorverfügbarkeit. IL-1 β und TNF- α können bspw. die Expression von Rezeptoren zur Serotonin-Wiederaufnahme heraufregulieren (Malynn et al., 2013; Ramamoorthy et al., 1995). Damit ist weniger Serotonin im synaptischen Spalt vorhanden und steht so nicht mehr zur Signaltransduktion zur Verfügung.

Ebenso ist eine erhöhte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) vielfach als Ursache depressiver Störungen diskutiert worden (Holsboer, 2000; Swaab et al., 2005). IL-1 β , IL-6 und TNF- α stimulieren über eine vermehrte Ausschüttung vom Corticosteroid-Releasing Hormon (CRH) die HHN-Achse (Besedovsky et al., 1991; Ericsson et al., 1994). Eine erhöhte HHN-Achsen-Aktivität führt wiederum zur vermehrten Freisetzung von Glukokortikoiden. Glukokortikoide und Prolaktin können wiederum die IDO und ihr Isoenzym, die Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO), stimulieren und so zu einem Serotoninmangel führen (Kawaguchi et al., 2008).

In der Zusammenschau der bisherigen Literatur scheinen vor allem IL-1 β , IFN- γ und TNF- α in die Pathogenese von Depressionen über eine Beeinflussung des Serotoninstoffwechsels und

der HHN-Achsen-Aktivität involviert zu sein (Besedovsky et al., 1991; Ericsson et al., 1994; Kawaguchi et al., 2008; Malynn et al., 2013; Müller und Schwarz, 2007; Ramamoorthy et al., 1995).

Zytokine könnten auch zu hirmorphologischen Veränderungen führen. Sie können über oxidativen Stress und Aktivierung verschiedener Second-Messenger-Signalwege zum Untergang neuronaler Zellen und Strukturen führen. In bildgebenden Studien konnten Nachweise erbracht werden, dass bei depressiven Probanden eine verminderte Zelldichte, ein geringeres Volumen und eine eingeschränkte Funktionalität im präfrontalen und anterioren zingulären Kortex, dem limbischen System einschließlich Hippocampus und der Amygdala sowie in den Basalganglien vorliegen (Fuchs und Flüge, 2005). Es ist denkbar, dass Zytokine zu diesen Veränderungen beitragen könnten.

1.4. Immunologische Befunde bei depressiven Störungen

Für depressive Erkrankungen wurde ein Ungleichgewicht zwischen TH1- und TH2-Zellen zugunsten einer verstärkten TH1-Aktivität postuliert (Dantzer, 2009; Kim et al., 2007). Diese führe zu einer verstärkten Freisetzung der pro-inflammatorischen Zytokine IL-2 und IFN- γ (Dantzer, 2009). Diese Zytokine wurden bereits in mehreren Studien bei Depressiven erhöht gefunden (Tab. 3). IL-2 und IFN- γ stimulieren B- und T-Zellen sowie Monozyten und Makrophagen. Die beiden letzteren setzen wiederum vermehrt IL-1 β , IL-6 und TNF- α frei, die ebenfalls mehrfach bei depressiv Erkrankten erhöht gefunden wurden (Tab. 3). Es muss an dieser Stelle aber auch erwähnt werden, dass es Studien gibt, die die veränderten Zytokinkonzentrationen nicht replizieren konnten (Carpenter et al., 2004; Einvik et al., 2012).

Zytokine scheinen sowohl am Entstehen als auch an der Aufrechterhaltung der Depression beteiligt zu sein und korrelieren teilweise mit der depressiven Symptomatik. IL-2, IL-6 und TNF- α zeigten in manchen Studien unterschiedliche Konzentrationen in Abhängigkeit von suizidalen Gedanken und Verhalten im Vergleich zu nicht suizidalen Depressiven (Pandey et al., 2011; Tonelli et al., 2008), Unterschiede zwischen erster und rezidivierender depressiver Episode (Eller et al., 2009) und Unterschiede in Abhängigkeit von der Therapieresponse (Maes et al., 1997; Lanquillon et al., 2000). Sollte sich die Evidenz für diese Unterschiede erhärten, könnten Zytokine zukünftig möglicherweise als Biomarker differentialdiagnostisch, als Hilfestellung bei der Auswahl der richtigen Therapie und eventuell prognostisch verwendet werden.

Wir haben in unserer Studie auch IL-5, IL-13 und GM-CSF untersucht, zu denen noch keine größere Studienlage im Zusammenhang mit depressiven Störungen vorliegt. Das pro-inflammatorische Zytokin IL-5 wird von Makrophagen und TH2-Zellen freigesetzt und sorgt für die Aktivierung von eosinophilen und basophilen Granulozyten (Takatsu, 2011). IL-5 wurde bereits mit einer Prädisposition für die Entwicklung depressiver Symptome in Verbindung gebracht (Elomaa et al., 2012). Hingegen wurden in einer anderen Untersuchung depressiver Probanden keine erhöhten Werte für IL-5 gefunden (Simon et al., 2008). IL-13 ist ein Zytokin mit pro- und anti-inflammatorischen Eigenschaften, welches dem IL-4 ähnlich ist. Seine Konzentrationen wurden bei depressiv Erkrankten erhöht (Hernández et al., 2008) oder unverändert (Hallberg et al., 2010; Simon et al., 2008) gefunden. GM-CSF ist ein Wachstumsfaktor für Granulozyten und Monozyten, der von TH1- und TH17-Zellen freigesetzt wird und bei Autoimmunerkrankungen wie der MS eine Rolle spielt. Im Rahmen depressiver Störungen sind bisher ebenfalls erhöhte Konzentrationen nachgewiesen worden (Simon et al., 2008).

Antidepressive Therapien nehmen Einfluss auf das Immunsystem und die Zytokinkonzentrationen. Ergebnisse konnten bisher für verschiedene medikamentöse Interventionen, für die Elektrokrampftherapie (Belanoff et al., 2002; Fluitman et al., 2011) und Schlafentzug (Domingues et al., 2010; Vgontzas et al., 2004) erbracht werden. Die Annahme, dass Zytokine in die Pathophysiologie der Depression involviert sind, hat zu mehreren experimentellen immunologischen und entzündungshemmenden therapeutischen Interventionen bei Depressionen geführt. Bei einer antidepressiven Therapie mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) führte bspw. die Augmentation mit Celecoxib (Akhondzadeh et al., 2009; Abbasi et al., 2012; Müller et al., 2006) oder Acetylsalicylsäure (Mendlewicz et al., 2006) zu einem besseren Outcome verglichen mit einer antidepressiven Monotherapie. Weitere Ansätze wurden in zahlreichen Tierexperimenten untersucht (für nähere Angaben siehe Lichtblau et al., 2013).

Tabelle 3: Zytokine und Depression (nähere Angaben: Lichtblau et al., 2013)

Einfluss der Zytokine auf den Serotonin-Stoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • Verstärkte Expression von Wiederaufnahme-Pumpen durch IL-1β und TNF-α (Ramamoorthy et al., 1995; Malynn et al., 2013) • Stimulation vonIDO durch IL-1β und IFN-γ (Müller und Schwarz, 2007) • Verstärkte Serotoninrezeptor-Aktivität durch IL-1β und TNF-α (Zhu et al., 2006)
Einfluss der Zytokine auf die HHN-Achse und die Glukokortikoidproduktion	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1β, IL-6 und TNF-α stimulieren HHN-Achse (Besedovsky et al., 1991) • Corticotropin-Releasingfactor-1-Antagonist und Fluoxetin erbringen bei chronischem Stress den gleichen Erfolg (Surget et al., 2009)
Erhöhte Zytokinkonzentrationen bei Depressiven in verschiedenen Geweben	<ul style="list-style-type: none"> • Serum: <ul style="list-style-type: none"> - IL-1β (Maes et al., 1995; Thomas et al., 2005) - IL-6 (Su et al., 2009; Eller et al., 2009) - TNF-α (Berthold-Losleben und Himmerich, 2008; Penninx et al., 2003) - IL-2 (Eller et al., 2009)
	<ul style="list-style-type: none"> • Hirnparenchym: <ul style="list-style-type: none"> - IL-1β, IL-6 und TNF-α (Pandey et al., 2011) - IL-4 und IL-13 (Tonelli et al., 2008)
	<ul style="list-style-type: none"> • Liquor: <ul style="list-style-type: none"> - IL-6 (Lindqvist et al., 2009; Palhagen et al., 2010; Sasayama et al., 2013) - TNF-α (Lindqvist et al., 2011)
Krankheitsverlauf und Zytokine	<ul style="list-style-type: none"> • IL-2-Konzentrationen sinken bei Abklingen der depressiven Symptomatik (Eller et al., 2009) • Sinkende TNF-α-Konzentrationen korrelieren mit Therapieresponse (Lanquillon et al., 2000) • Hohe IL-6-Konzentrationen zeigen Assoziation mit Nichtansprechen auf Therapie (Maes et al., 1997)
Komorbiditäten und Zytokine	<ul style="list-style-type: none"> • Nächtlicher IL-6-Konzentrationsanstieg bei Depression plus PTBS (Gill et al., 2010) • Hohe IL-18-Konzentrationen sind mit Auftreten einer Depression nach Schlaganfall assoziiert (Yang et al., 2010) • Höhere Konzentrationen von IL-2, IL-6-Rezeptor und TNF-α bei Bipolarer Störung (Modabbernia et al., 2013)
Symptome und Zytokine	<ul style="list-style-type: none"> • IL-2-Rezeptor-Konzentration ist assoziiert mit Agitiertheit und verminderter Aktivität; TNF-α ist assoziiert mit Suizidalität und verminderter Aktivität (Eller et al., 2009) • IL-1β ist assoziiert mit sozialem Rückzug, vermindertem Appetit, Suizidalität, Depressionsschwere, Ausprägung kognitiver Defizite und Mikrogliose (Dantzer, 2009; Thomas et al., 2005) • Vorhandensein von Melancholie war mit veränderten Zytokinkonzentrationen assoziiert, Fehlen von Melancholie hingegen mit veränderter Zellzahl von Leukozyten, NKZ und Lymphozyten (Rothermundt et al., 2001)
Therapieresponse und Zytokine	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1β-Polymorphismus mit Therapieresistenz assoziiert (Baune et al., 2009) • IL-6 und TNF-α assoziiert mit vermindertem Ansprechen auf SSRI und SNRI (Yoshimura et al., 2009) • Expression von Serotoninrezeptoren auf Lymphozyten könnte Ansprechen auf Antidepressiva vorhersagen (Rivera-Baltanas et al., 2012) • Hohes TNF-α zu Behandlungsbeginn korreliert mit vermindertem Ansprechen auf Escitalopram (Eller et al., 2008)
Einflüsse von Antidepressiva auf das Immunsystem	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulierung von T_{reg}-Zellen und dadurch verminderte IL-1β-Konzentrationen (Himmerich et al., 2010a) • Trizyklische Antidepressiva reduzieren IFN-γ (Himmerich et al., 2010b)

2. Methodik

2.1. Studiendesign

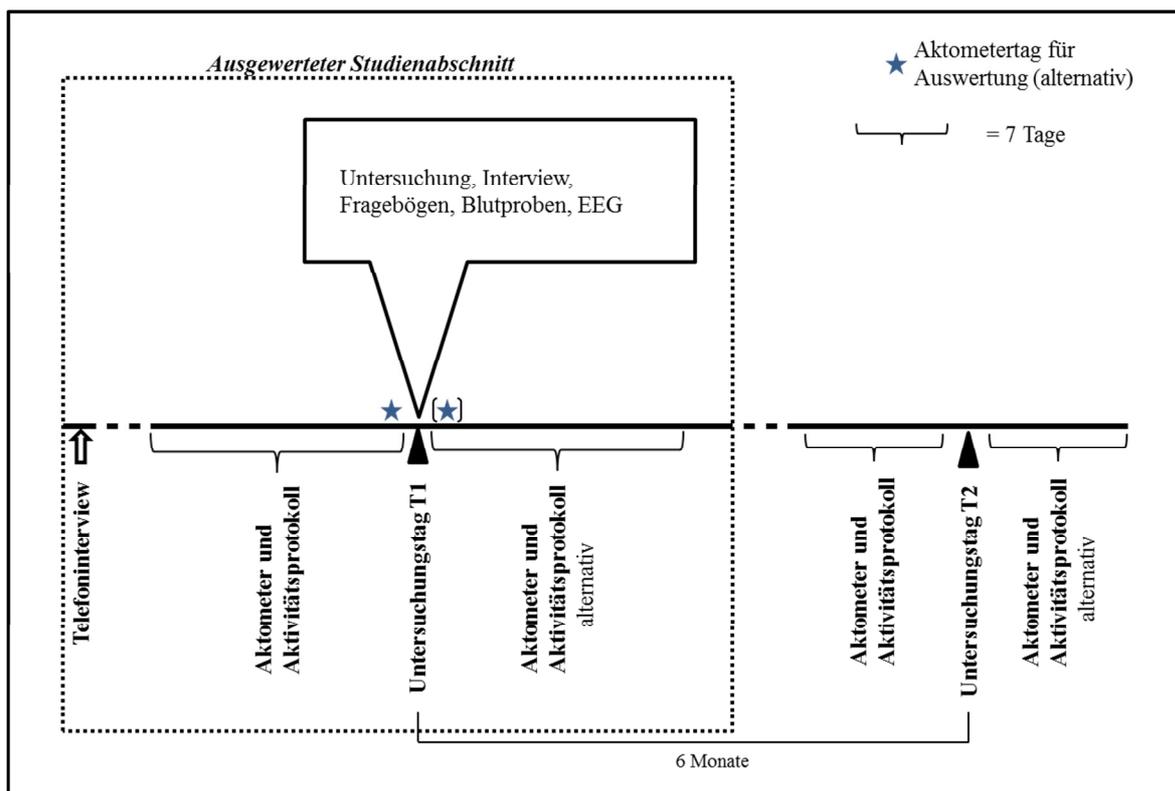
Die Studie wurde in Zusammenarbeit des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums (IFB)_Adipositaserkrankungen mit der Claussen-Simon-Stiftungsprofessur für Neurobiologie affektiver Störungen als longitudinale multivariate Studie geplant. Das primäre Ziel war, Zusammenhänge zwischen Adipositas, Zytokinen, depressiven Störungen und der Wachheitsregulation zu untersuchen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt (#015-10-18012009). Die Studienteilnehmer wurden über das IFB, die Psychiatrische Klinik des Leipziger Universitätsklinikums und über Anzeigen in öffentlichen Medien und Intranet rekrutiert. Sie wurden zum Ausgangszeitpunkt (*baseline*) und zu einem Folgezeitpunkt nach 6 Monaten (*follow-up*) untersucht. Alle Teilnehmer gaben vor der Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Ein Untersuchungsblock umfasste jeweils sieben Tage (Abb. 1). Es wurden Blutproben gewonnen, verschiedene testpsychologische Interviews und Fragebögen erhoben, ein EEG abgeleitet sowie über sieben Tage ein Aktometer-basiertes Aktivitätsprofil der Teilnehmer erstellt.

2.2. Studienteilnehmer

In unsere Auswertungen wurden 270 Teilnehmer eingeschlossen. Die Gesamtgruppe setzte sich wie folgt zusammen: 33 nicht-adipöse depressive und 4 adipöse depressive Patienten aus der psychiatrischen Klinik der Universitätsklinik Leipzig; 125 adipöse nicht-depressive und 20 adipöse depressive Patienten von der Institutsambulanz des IFB; und 88 Freiwillige aus der Bevölkerung, wovon 81 nicht-adipös und nicht-depressiv waren, und 7 nicht-adipös und depressiv. Letztere wurden hierbei anhand der klinischen Untersuchung im Rahmen der Studie diagnostiziert. Insgesamt waren es 64 Depressive und 206 Nicht-Depressive, von denen jeweils 24 bzw. 125 adipös waren. Die Erhebung von Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte zweistufig. Im ersten Schritt erfolgte eine telefonische Befragung der Teilnehmer, welche u. a. die Erhebung soziodemografischer Daten und ein Screening für körperliche Erkrankungen und eine Checkliste aus dem SKID-I (Strukturiertes Klinisches Interview nach dem Diagnostischen und statistischen Manual psychischer Störungen (DSM-IV); Wittchen et al., 1997) beinhaltete. Geeignete Teilnehmer wurden zu einer Studienteilnahme vor Ort eingeladen. Hier wurden weitere Ausschlusskriterien (siehe unten) erfragt. Im Falle eines

positiven SKID-Screenings bzw. bei bekannter Diagnose einer Depression wurde das SKID-I durchgeführt. Des Weiteren wurden aktuelle und vergangene Episoden körperlicher oder seelischer Gesundheitsprobleme erfragt sowie Laboruntersuchungen zur Aufdeckung akuter entzündlicher Prozesse durchgeführt.

Abbildung 1: Zeitstrahl des Studienverlaufs.



Ausschlusskriterien waren andere Achse 1 Störungen nach DSM-IV wie bspw. Schizophrenie und Demenz, Konsum illegaler Drogen, Alkoholmissbrauch während der letzten 6 Monate, Kopfverletzungen mit Bewusstseinsverlust über 1 Stunde, akute und chronische Entzündungen, aktuelle immunmodulierende Medikation, wie bspw. Prednisolon, und schwerere körperliche Erkrankungen. Auch Patienten mit einer diagnostizierten Schlafapnoe oder einem Adipositas-bedingtem Hypoventilationssyndrom (Morbus Pickwick) wurden ausgeschlossen. Die Teilnehmer waren für mindestens 7 Tage vor der Untersuchung frei von psychiatrischen Medikamenten.

Als adipöse Probanden führten wir in Anlehnung an die ICD-10-Kriterien Teilnehmer mit einem BDI größer gleich 30. Alle Teilnehmer waren zwischen 18 und 70 Jahren alt.

2.3. Depressionsdiagnostik

Eine Depression wurde anhand der klinischen Untersuchung und anhand des SKIDs diagnostiziert. Bei allen Teilnehmern wurde ein Becks Depressions-Inventar (BDI-II; Beck et al., 1996) erhoben und bei den depressiven Probanden zusätzlich die Hamilton-Depressionsskala mit 17 Items (HAMD-17; Hamilton, 1960). Veränderungen bezüglich des Körpergewichts und des Appetits als auch Veränderungen des Schlafes wurden den auf Selbsteinschätzung basierenden Angaben aus dem BDI-II entnommen. Die Schlafdauer wurde dem Edinburgh Schlafragebogen entnommen.

2.4. Probengewinnung und biochemische Analyse

Das Blut wurde unverzüglich nach seiner Entnahme bei 3000 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und 300 µl in nicht-absorbierenden Polypropylen-Röhrchen gelagert. Die Proben wurden in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C bis zur weiteren Untersuchung gelagert. Die Zytokine wurden anschließend im Institut für Labormedizin des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München bestimmt. Es wurde das Bio-Plex ProTM Immunassay für menschliche TH1/TH2-Zytokine von der Firma Bio Rad aus Deutschland verwendet. Dieser Assay besteht aus antikörpergekoppelten magnetischen Partikeln zur Bestimmung von IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α .

2.5. Aktometer-basierte Messungen der körperlichen Aktivität

Ein Teil der Probanden (n = 145) erklärte sich bereit, an einer siebentägigen Aufzeichnung ihres Aktivitätsprofils teilzunehmen. Hierfür trugen sie ein SenseWear Pro 3 Aktometer von BodyMedia Inc. (Pittsburgh, Pennsylvania). Dieses Gerät wurde am rechten Oberarm getragen und registrierte u. a. die Körperlage in 2 Achsen, Hauttemperatur, Wärmefluss und elektrodermale Aktivität. Die Aufzeichnung erfolgte zwischen dem Telefonscreening und dem ersten Untersuchungstag bzw. begann am ersten Untersuchungstag (siehe Abb. 1). Die Teilnehmer führten während dieser Woche ein Schlaf- und Aktivitätsprotokoll. Die erhobenen Aktometerdaten wurden initial mit der SenseWear Professional Software Version 6.1 (BodyMedia Inc.) analysiert und dann verschiedene Sekundärvariablen wie bspw. Schrittzahl für jedes 1-Minuten-Intervall berechnet. Außerdem wurde ausgewertet, ob die einzelnen

Teilnehmer in diesen Zeitabschnitten gelegen oder geschlafen haben. Alle Roh- und Sekundärdaten wurden in eine benutzerdefinierte Excel-Vorlage mit Visual Basic for Applications (VBA) Makros (Microsoft) importiert, um weitere Schlaf- und Aktivitätsvariablen zu berechnen und um die Analysefenster anzupassen. Ein Tag wurde nicht von 0.00 Uhr bis 23.59 Uhr definiert, sondern als das Intervall von der Mitte einer Schlafphase bis zur Mitte der darauffolgenden Schlafphase (*mid-sleep time*). Die nächtlichen Schlafphasen wurden erfasst und von der Berechnung der Tagesaktivität ausgeschlossen. Die Schrittzahl wurde von der SenseWear Professional Software übernommen. Kurze Einschlafereignisse während des Tages (*naps*) wurden definiert als mindestens fünf aufeinanderfolgende Schlafminuten. Kürzere Schlafepisoden im Tagesverlauf wurden nur dann gewertet, wenn innerhalb von fünf Minuten entweder eine weitere Schlafepi- sode auftrat oder wenn sie in einer Liegephase aufgezeichnet wurden, in der auch eine andere Schlafepi- sode registriert worden ist. Es wurden nur Tage mit einer Mindestaufnahmezeit von 20 Stunden gewertet und wenn das Gerät nicht länger als 10% der Wachheitsphase abgelegt worden ist. Für jeden Teilnehmer wurden, sofern möglich, die Daten vom Vortag vor der klinischen Untersuchung verwendet. Da manchen Teilnehmern das Aktometer erst am Untersuchungstag angelegt wurde, wurden für jene die Daten vom Tag nach der klinischen Untersuchung ausgewertet (Abb. 1).

2.6. Statistische Analysen

Unsere Auswertungen beziehen sich auf den ersten Untersuchungsblock, also zum Ausgangszeitpunkt (Abb.1).

Unterschiede in den soziodemografischen Daten zwischen der Gruppe der Depressiven im Vergleich zu den nicht-depressiven Kontrollen wurden für unabhängige Variablen wie Alter und BMI mit dem t-Test bestimmt, Unterschiede in der BDI-II-Gesamtpunktzahl mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet, Geschlecht und Raucherstatus mittels χ^2 -Test. Der Lilliefors-Test für die Gaußsche Verteilung ergab eine nicht Gaußsche Verteilung für alle Zytokinkonzentrationen (alle $p < 0.05$). Da sowohl Körpergewicht als auch Rauchen Einfluss auf das Zytokinsystem haben, nutzten wir Generalisierte Lineare Modelle (GLM), um signifikante Unterschiede im mittleren BMI und die Verteilung von Rauchern in den depressiven und nicht-depressiven Untersuchungsgruppen zu erfassen. Dabei galt das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer Depression als Haupteigenschaft der Gruppe und als unabhängige Variable. BMI, Geschlecht und Rauchen waren Kovariaten, und jedes

Zytokin wurde als abhängige Variable untersucht. Für die Korrelationsanalysen der Zytokine mit dem Alter, dem BMI und den BDI-II Punktzahlen wurden Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Für die Aktometeranalysen wurde für die Schrittzahl ein Median-Split durchgeführt, für die Einschlafereignisse während der Wachheitsphase wurden die Teilnehmer je nach Vorliegen solcher Einschlafereignisse in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppen wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Für alle Analysen wurde das Signifikanzniveau für $p < 0.05$ angesetzt.

Unsere Arbeitshypothese war, dass wir die Konzentrationen der pro-inflammatorischen Zytokine IL-2, IL-12, IL-13, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α bei den depressiven Probanden erhöht finden. Weiterhin nahmen wir einen modulierenden Effekt von Adipositas und verminderter körperlicher Aktivität auf die Zytokinkonzentrationen an und haben diesen gemessen.

3. Ergebnisse

In Tabelle 4 sind die soziodemografischen Daten und die klinischen Basisvariablen der 64 Depressiven und der 206 nicht-depressiven Kontrollpersonen dargestellt. In der Gesamtstudienpopulation (n = 270) waren die Serumkonzentrationen von IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α bei den Depressiven im Vergleich zu den Nicht-Depressiven erhöht. In der nicht-adipösen Gruppe (n = 125) waren die Serumkonzentrationen von IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α signifikant bei den Depressiven im Vergleich zu den nicht-depressiven Teilnehmern erhöht. Innerhalb der Gruppe der adipösen Probanden (n = 145) zeigten sich bei den Depressiven IL-5, IL-12 und IFN- γ signifikant erhöht verglichen mit den Nicht-Depressiven. Im Gegensatz dazu fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen depressiven und nicht-depressiven Probanden für IL-2, IL-4 und IL-10 in der Gesamtpopulation, für IL-2, IL-4 und IL-10 innerhalb der nicht-adipösen Untergruppe und für IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, GM-CSF und TNF- α innerhalb der adipösen Studiengruppe.

Tabelle 4: Soziodemografische Daten und klinische Basisvariablen.

	Depressive (n = 64)	Kontrollen (n = 206)	Statistische Tests/ Analysen	
Alter [Jahre]	39.09 \pm 12.86	37.73 \pm 12.97	n.s.	t-test
Geschlecht (m/w)	32/32	75/131	n.s.	χ^2 -test
BMI [kg/m ²]	29.81 \pm 9.53	36.08 \pm 11.95	p < 0.001	t-test
Raucher (ja/nein)	22/42	45/161	p < 0.05	χ^2 -test
BDI-II-Score	26.86 \pm 11.80	8.14 \pm 8.17	p < 0.0001	Mann-Whitney-U-Test
HAMD-17-Score	17.35 \pm 6.73	k.A.		

Ergebnisse: Mittel \pm einfache Standardabweichung; Abkürzungen im Abkürzungsverzeichnis.

In der Gesamtgruppe ließ sich für den BMI eine schwache signifikante Korrelation mit IL-5 (rho = 0.172; p = 0.005), IL-10 (rho = 0.198, p = 0.001) und IL-13 (rho = 0.135, p = 0.026) finden. Das Alter korrelierte schwach mit IL-4 (rho = 0.149, p = 0.014), IL-5 (rho = 0.151, p = 0.013), IL-13 (rho = 0.131, p = 0.031), GM-CSF (rho = 0.138, p = 0.023), IFN- γ (rho = 0.120, p = 0.049) und TNF- α (rho = 0.161, p = 0.008).

Bei den depressiven Probanden korrelierten die Zytokine nicht signifikant mit dem BDI-II- oder dem HAMD-17-Score. Zytokinkonzentrationen unterschieden sich nicht signifikant bei den Depressiven mit Hypersomnie (n = 20), Hyposomnie (n = 37) bzw. unverändertem Schlafverhalten (n = 7). Zytokinkonzentrationen unterschieden sich nicht in Abhängigkeit von der Schlafdauer (< 6 Stunden, n = 77; \geq 6 Stunden, n = 68). Auch unterschieden sich die

Zytokinkonzentrationen bei Depressiven nicht in Abhängigkeit von gesteigertem Appetit und Gewichtszunahme (n = 14), Appetit- und Gewichtsverlust (n = 32) bzw. keine Veränderungen von Appetit und Gewicht (n = 18). Es wurden keine signifikanten Korrelationen von Zytokinkonzentrationen mit Alter bei Erkrankungsbeginn, Krankheitsdauer in Jahren bzw. Dauer der aktuellen Krankheitsepisode in Wochen gefunden. Zytokinkonzentrationen unterschieden sich auch nicht signifikant zwischen Patienten mit einer ersten bzw. rezidivierenden depressiven Episode, und unterschieden sich auch nicht zwischen ambulanten und stationären Patienten.

Im Vergleich der Zytokinkonzentrationen zwischen Probanden mit wenig Aktivität (n = 71; < 8400 Schritte/Tag) und hoher Aktivität (n = 74; \geq 8400 Schritte/Tag) zeigten sich signifikante Erhöhungen für IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ und TNF- α bei Probanden mit wenig körperlicher Aktivität, wohingegen IL-10 bei jenen mit viel körperlicher Aktivität erhöht war. Probanden, die kurze Schlafphasen im Tagesverlauf aufwiesen (n = 50), zeigten signifikant erhöhte Konzentrationen von IL-4, GM-CSF und TNF- α verglichen mit Probanden ohne Schlafereignisse im Tagesverlauf (n = 95). Teilt man die Probanden nach ihrem Berufstätigkeitsstatus in Berufstätige (n = 181) und Nichtberufstätige (n = 83) ein, ergeben sich signifikante Erhöhungen für IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 und TNF- α in der Gruppe der Nichtberufstätigen.

Unsere Vergleichsuntersuchungen der Serumkonzentrationen von neun verschiedenen Zytokinen bei 64 depressiven und 206 nicht-depressiven Probanden zeigten also signifikante Veränderungen in den Konzentrationen verschiedener Zytokine in Abhängigkeit von Depressivität, Gewicht, körperlicher Aktivität, Schlafereignissen im Tagesverlauf und Berufstätigkeit.

4. Publikationen

4.1. Publikation 1: Cytokines as biomarkers in depressive disorder: Current standing and prospects.

International Review of Psychiatry, October 2013; 25(5): 592–603

informa
healthcare

Cytokines as biomarkers in depressive disorder: Current standing and prospects

NICOLE LICHTBLAU^{1,3}, FRANK M. SCHMIDT¹, ROBERT SCHUMANN^{1,2},
KENNETH C. KIRKBY⁴ & HUBERTUS HIMMERICH¹

¹*Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Leipzig, Leipzig Germany, ²Centre for Neurological Rehabilitation Leipzig, University of Leipzig, Leipzig, Germany, ³Hospital for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Disorders, Zschadraß, Germany, and ⁴Department of Psychiatry, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia*

Abstract

The frequently observed co-occurrence of depressive disorders and inflammatory diseases suggests a close connection between the nervous and the immune systems. Increased pro-inflammatory and type 1 cytokines, such as interleukin (IL)-1, tumour necrosis factor (TNF)- α and interferon (IFN)- γ , appear to be an important link. Cytokines are synthesized by immune cells in the blood and peripheral tissues and by glial cells in the central nervous system (CNS). Evidence suggests that the blood-brain barrier (BBB) is permeable to cytokines and immune cells, and that afferent nerves, e.g. the vagus nerve, mediate the communication between peripheral inflammatory processes and CNS. Cytokines such as IL-1 β , TNF- α and IFN- γ seem to contribute to the pathophysiology of depression by activating monoamine reuptake, stimulating the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis and decreasing production of serotonin due to increased activity of indolamine-2,3-dioxygenase (IDO). However, critical appraisal of these hypotheses is required, because cytokine elevation is not specific to depression. Moreover, several effective antidepressants such as amitriptyline and mirtazapine have been shown to increase cytokine production. When applying immunomodulatory therapies, these drugs may increase the risk of specific side effects such as infections or interact with antidepressant drugs on important functions of the body such as the coagulation system.

Introduction

Depressive disorders are common with 12-month prevalence around 6%, and estimated life-time prevalence between 11 and 15% (Bromet et al., 2011). During severe depressive episodes the risk of a suicide attempt is around 15% and the prevalence of suicidal ideation nearly 60% (Sokero et al., 2003). This makes depression a serious health problem, being both potentially life-threatening to the individuals concerned, and an economic burden on them and on society (Pincus & Pettit, 2001; Himmerich & Wrantik, 2012).

Though effective antidepressants have been available since the discovery of imipramine in 1956 by Roland Kuhn (Kuhn, 1958; Steinberg & Himmerich, 2012), currently half of patients do not respond to the first-prescribed antidepressant. That makes the development of new effective agents with an innovative mode of action essential. One approach could be by modulating the immune system. Since ancient

times it has been observed that psychiatric and somatic symptoms co-occur in some cases. At the beginning of the 20th century the Austrian psychiatrist Wagner-Jauregg successfully treated patients with progressive paralysis with malaria vaccination. He observed that psychotic and melancholic, i.e. depressive, patients who had an incidental fever during an acute episode recovered or had less symptoms (Himmerich et al., 2012). Putative mechanisms remained unclear for a long time.

One candidate mechanism that has gained credence in recent years is based on findings about cytokines in depressive disorders. These findings can not only help in the development of new drugs, but also yield information about disease processes and pathophysiological mechanisms. Cytokines might be future biomarkers for therapy response, disease severity, risk of suicide, or even detect depressive relapse before the first symptoms appear. Finally, cytokines may lead us to a new classification of

Correspondence: Professor Dr Hubertus Himmerich, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Leipzig, Semmelweisstraße 10, 04103 Leipzig, Germany. E-mail: hubertus.himmerich@medizin.uni-leipzig.de

(Received 2 May 2013; accepted 6 June 2013)

ISSN 0954-0261 print/ISSN 1369-1627 online © 2013 Institute of Psychiatry
DOI: 10.3109/09540261.2013.813442

RIGHTSLINK
Healthcare Information Group

depressive disorders. For example, Rothermundt et al. (2001) suggest differences in immune patterns in melancholic and non-melancholic depression based on changes in counts of immune cells and cytokine levels.

This review examines the growing evidence for close connections between cytokines and depressive disorders. The cytokine hypothesis of depression and the value of cytokines as potential biomarkers are critically discussed, as are problems which may derive from immunomodulatory therapies for the treatment of depression.

Immune system and cytokines

The immune system, divided into innate and adaptive immunity, consists of a complex interplay between immune cells, tissue cells and transmitters. Pro-inflammatory cytokines appear to be overactive in depressive disorder (Dantzer, 2009; Müller & Schwarz, 2007), presumably due to an imbalance of T-helper cells type 1 (Th1) over T-helper cells type 2 (Th2) (Dantzer, 2009). Characteristic of Th1 cell responses are the pro-inflammatory cytokines interferon (IFN)- γ and interleukin (IL)-2. Other pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6 and tumour necrosis factor (TNF)- α are released mainly by monocytes and macrophages. Cytokines bind to specific receptors on immune cells leading to further release of both pro- and anti-inflammatory cytokines. For example, IFN- γ stimulates the Th1 response and suppresses release by Th2 of anti-inflammatory cytokines such as IL-4 and IL-10. Other recently discovered components of the immune system are regulatory T lymphocytes (Tregs) and Th17 cells. Tregs suppress inflammatory and autoimmune responses (Vignali et al., 2008). Th17 cells secrete large amounts of IL-17, but also IL-6, TNF- α and transforming growth factor (TGF)- β and play a role in autoimmune disease by promoting inflammatory processes (Peck & Mallins, 2009).

Cytokines act at short distances. There are some presumptive mechanisms as to how cytokines produced by blood cells access the central nervous system (CNS), where cytokines can also be produced by microglial cells and astrocytes (Dantzer, 2009). Direct crossing of cytokines into the CNS occurs in the periventricular organs, where the blood-brain barrier (BBB) is physiologically absent. In other areas cytokines migrate by means of paracellular and transmembranous diffusion or active transport (Banks, 2001). When the BBB becomes leaky, e.g. in inflammation or hypoxia, cytokines and immune cells can migrate into the brain. This results presumably from the release of the growth factor hypoxia inducible factor (HIF)-1 by astrocytes, which disturbs the function of endothelial cells by activation

of other enzymes (Argaw et al., 2012). This could play a role in post-stroke depression, which is often accompanied by hypoxia in the stroke-affected areas. HIF-1 has also been shown to be elevated after administration of electroconvulsive therapy (ECT) but – in this specific case of ECT – with a presumed protective effect because it activates EPO genes and is correlated with the antidepressant effect of ECT (Girgenti et al., 2009).

Notwithstanding the above findings, it is unclear whether, and which, other second messenger systems and transporters may be involved. However, transmission via afferent nerves is established, especially for the vagus nerve. Cytokine receptors, mainly for IL-1 β , are located in the peripheral nerve sheath. This signal path seems to be important in the development of sickness behaviour, as it has been shown in experimental vagotomy in rodents that sickness behaviour does not occur after intraperitoneal injection of lipopolysaccharides (LPS), despite normal immune defence (Bluthé et al., 1994, 1996). In this context, sickness behaviour is a syndrome featuring fatigue, loss of appetite and drive, impaired concentration and hyperalgesia, which occurs during infection. These symptoms are similar to those of a depressive disorder. It is presumed that sickness behaviour is triggered by pro-inflammatory cytokines, especially IL-1 β (Dantzer, 2009).

Central effects of cytokines

Important for the pathophysiology of depression are the effects of cytokines on the metabolism of the monoamines dopamine, noradrenalin and serotonin, thereby influencing brain metabolism in different ways (Berthold-Losleben & Himmerich, 2008; Capuron & Miller, 2011; Himmerich et al., 2009). These include influencing the expression of serotonin transporters (Ramamoorthy et al., 1995), and stimulating enzymes, e.g. indolamine-2,3-dioxygenase (IDO) (Müller & Schwarz, 2007) and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (Antonoli et al., 2012). Cytokines can be neurotoxic, too, and may lead to a loss of nerve cells. This hypothesis is derived from various experiments and observations (Merrill, 1992) and may play a specific role not only in depression. It is, for example, assumed that narcoleptic patients lose orexin neurons due to activation of the TNF- α system (Berthold-Losleben & Himmerich, 2008; Himmerich & Sheldrick, 2010). In depressed patients a decline in density, volume and functionality of the prefrontal and anterior cingulate cortex, limbic system including hippocampus and amygdala, and basal ganglia has frequently been found (Fuchs & Flügge, 2005) which could be hypothesized to be a consequence of abnormal cytokine signalling. Figure 1 summarizes

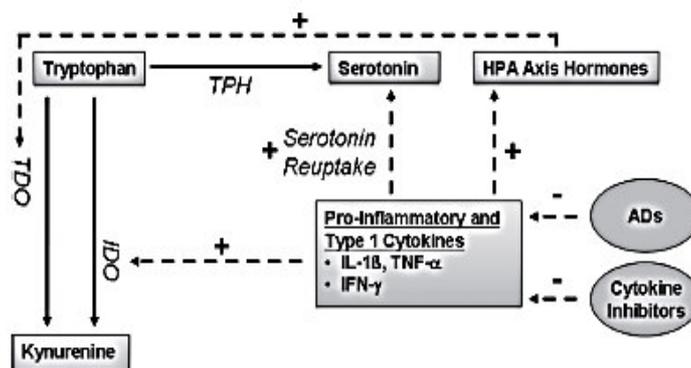


Figure 1. The possible central role of cytokines in the pathophysiology and therapy of depression, according to the cytokine hypothesis of depression. Pro-inflammatory and type 1 cytokines such as interleukin (IL)-1, tumour necrosis factor (TNF)- α and interferon (IFN)- γ may contribute to the pathophysiology of depression by activation of indolamine dioxygenase (IDO), serotonin reuptake, and production of hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis. HPA axis hormones, in turn, increase activity of tryptophan dioxygenase (TDO). Activated IDO and TDO deplete tryptophan by metabolizing it to kynurenine. Therefore, tryptophan is no more available for serotonin synthesis by tryptophan hydroxylase (TPH). Antidepressants and cytokine blockers may attenuate cytokine signalling leading to antidepressant action.

the most relevant findings as to how cytokines seem involved in the pathophysiology of depression.

IL-1 β and TNF- α can cause an up-regulation of serotonin reuptake transporters by increased gene expression (Malynn et al., 2013; Ramamoorthy et al., 1995). IL-1 β and IFN- γ stimulate IDO, an enzyme that metabolizes tryptophan to kynurenine. As tryptophan is also a precursor molecule for serotonin and melatonin, IDO stimulation causes reduced synthesis of these transmitters and increased synthesis of the potent neurotoxic metabolites kynurenine and quinolinic acid (Müller & Schwarz, 2007).

Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO), the hepatic iso-enzyme of IDO, which metabolizes a large percentage of tryptophan, can be stimulated by glucocorticoids. Elevated levels of glucocorticoids are found in patients with acute and chronic stress (for references see Antonioli et al., 2012). Increased activity of the HPA axis is cited as a trigger of depression. The cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α also stimulate the HPA axis (Besedovsky et al., 1991). In particular, acute stress increases HPA axis activity. Chronic stress causes constantly elevated sympathetic tone, i.e. constant vagal tone. This was simulated experimentally by electrical vagus stimulation which induced cerebral IL-1 β production (Dantzer, 2009). Moreover, intravenously or centrally injected IL-1 β leads to increased CRH secretion and hence increased HPA axis activity (Besedovsky et al., 1991; Ericsson et al., 1994). Hence, the level of stress in the body is prone to a vicious circle. In a rodent study the antidepressant effects of fluoxetine and a corticotrophin releasing factor-1 antagonist were compared in a chronic stress model and provided the same relief (Surget

et al., 2009). Interestingly, Bano et al. found that antidepressants moclobemide, tianeptine, sertraline, citalopram, fluoxetine and the herb St. John's wort inhibit TDO in a rodent model (Bano et al., 1999, 2010). Thus in summary, cytokines stimulate the production of HPA axis hormones which in turn stimulate TDO which leads to depletion of tryptophan, a precursor of serotonin.

IDO and its iso-enzyme TDO can be stimulated by prolactin and glucocorticoids (Kawaguchi et al., 2008), as well as by cytokines. The increased release of prolactin post-partum may therefore increase susceptibility to depression. Dopamine, prolactin inhibitory factor (PIF) in the hypothalamus, may be reduced, leading to elevation of prolactin and therefore indirectly to hyperactivity of TDO. This could explain the common co-occurrence of depression in approximately 30% of patients with Parkinson's disease (Slaughter et al., 2001). The dopamine agonist bromocriptine improved depression in patients with hyperprolactinaemia (Mattox et al., 1986; Waehrens & Gerlach, 1981).

In summary, pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β appear to be implicated in the pathophysiology of depression. Postulated mechanisms include activation of monoamine reuptake, and stimulation of IDO, TDO and production of HPA axis hormones (see Figure 1).

Immunological findings in patients with depressive disorder

A number of studies have focused on the relationship between cytokines and depressive disorder. Of the studies in humans, most have investigated cytokine concentrations in peripheral blood, some

in cerebrospinal fluid (CSF) (Martinez et al., 2012) and only a few examined post-mortem brain tissue (Pandey et al., 2011; Tonelli et al., 2008). The findings in summary are that concentrations of pro-inflammatory cytokines were mainly elevated, whereas anti-inflammatory cytokines were decreased or normal. Further, cytokine levels changed during therapy and were correlated with mood improvement, differences were found between suicidal and non-suicidal patients, and between patients with first episode and recurrent episodes. Table 1 provides an overview of the arguments for a relationship between symptoms, molecular pathophysiological mechanisms, and therapy of depression on the one hand, and pro-inflammatory and type 1 cytokines on the other. This table may serve as an orientation aid while reading the following sections in which we review the relevant findings in detail.

The pro-inflammatory cytokines IL-6 (Su et al., 2009; Eller et al., 2009), IL-1 β (Maes et al., 1995; Thomas et al., 2005) and TNF- α (Berthold-Losleben & Himmerich, 2008; Penninx et al., 2003) were found to be increased in the blood of depressed patients. In a study by Himmerich et al. with 62 acutely depressed inpatients and 568 controls, acutely depressed patients showed significantly higher plasma levels of TNF- α and its soluble

receptors sTNF-R p55 and sTNF-R p75 (Himmerich et al., 2008). After experimental stimulation of lymphocytes in blood from depressed individuals, these cytokines were excessively released (Heiser et al., 2008; Kim et al., 2007). Also, the characteristic Th1 cytokine IL-2 and its soluble receptor sIL-2R have been found to be elevated in depressed individuals (Eller et al., 2009).

Examinations of suicide victims' brain tissue showed increased concentrations of IL-1 β , IL-6 and TNF- α (Pandey et al., 2011), elevated IL-4 for women and elevated IL-13 in men respectively (Tonelli et al., 2008).

Though some investigations in the CSF of depressed patients did not find altered cytokine concentrations (Carpenter et al., 2004), a number found elevated levels of IL-6 (Lindqvist et al., 2009, Pålhagen et al., 2010; Sasayama et al., 2013). Lindqvist et al., investigating the CSF of suicide attempters with depression also found elevated TNF- α levels and showed that CSF and plasma cytokine levels were not associated (Lindqvist et al., 2009). Some studies examined CSF for other substances such as oxytocin (Jokinen et al., 2012), kynurenine and its metabolites (Lindqvist et al., 2011), or chemokines (Janelidze et al., 2012). It is noted that plasma and CSF cytokine concentrations seem independent of each other, probably explained by a highly impermeable blood-cerebrospinal fluid barrier.

Table 1. Evidence for a relationship between symptoms, pathophysiological mechanisms, and therapy of depression, and pro-inflammatory and type 1 cytokines.

Elevated pro-inflammatory cytokine levels of depressed patients in:	<ul style="list-style-type: none"> • blood • stimulated blood • cerebrospinal fluid • post-mortem brain tissue
Association with depressive symptoms (e.g. IL-1 β associated with):	<ul style="list-style-type: none"> • social withdrawal • suicidality • reduced appetite • cognitive deficits • sleepiness
Molecular changes (for details see Figure 1) caused by IL-1, TNF- α and IFN- γ activation of:	<ul style="list-style-type: none"> • IDO and TDO • serotonin reuptake • HPA hormones • apoptosis of neurons
Association with treatment response:	<ul style="list-style-type: none"> • decreasing TNF-α levels associated with good antidepressant response • high IL-6 levels associated with poor response
Antidepressants reduce production of:	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1β • IFN-γ
Antidepressant effects of immunomodulators:	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept • acetylsalicylic acid • celecoxib

IDO, indolamine-2,3-dioxygenase; TDO, tryptophan-2,3-dioxygenase; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis.

Association of cytokines with depressive disorder and its course

The possibility of using measures of cytokines as biomarkers of depression, predictive indicators of the course of illness, or predictors of response to therapy is a little studied area, but potentially important based on recent data and studies so far. There are several indications that the activity of different cytokines changes with the stage of depressive episodes, and may correlate with the severity of symptoms. Studies of sIL-2R showed a distinct decrease in concentration in patients with major depressive disorder (MDD) with remitting symptoms, whereas concentration of both sIL-2R and TNF- α were increased in recurrent episodes (Eller et al., 2009). In further clinical studies investigating cytokines as biomarkers of depression, decreasing TNF- α during treatment was associated with treatment response (Lanquillon et al., 2000), whereas elevation of IL-6 was associated with poor response (Maes et al., 1997). Therefore, future antidepressant trials may benefit from assessing whether the course of depressive disorder is associated with changes in inflammatory cytokines (Lotrich, 2012).

Cytokines could also assist in detecting depression as a co-morbid condition. Overnight IL-6 is significantly elevated in post-traumatic stress disorder (PTSD) patients with MDD, and accompanied by a lower sensitivity to hydrocortisone (Gill et al., 2010). The normal physiological decrease of IL-6 at night appeared reduced in patients with depression or high acute stress but no PTSD diagnosis (Rief et al., 2010). IL-18 measured on day 7 post-stroke can point to development of post-stroke depression (Yang et al., 2010).

Many diseases, especially chronic ones, are accompanied at some time by depression. Below, we discuss the examples of multiple sclerosis (MS) and depression. If certain cytokines mark a high risk of incipient depressive relapse, this may be preventable with antidepressant co-medication.

Cytokines are associated with depressive symptoms

Several studies have shown an association of specific depressive symptoms including suicidal ideation and acts. For example, a positive correlation between sIL-2R plasma concentration and decreased activity and agitation has been reported. And TNF- α has been shown to be correlated with suicidality and decreased activity (Eller et al., 2009). Increased IL-1 β is associated with social withdrawal and reduced appetite. High IL-1 β -concentration is associated with increased suicidality and correlates with the severity of depression, cognitive deficits and microgliosis (Dantzer, 2009; Thomas et al., 2005). Erhardt et al. (2013) found that elevated quinolinic acid, but not kynurenic acid, concentrations in CSF are associated with suicidality, indicating that enzymes other than IDO are also disturbed. Immunological markers may also have the potential to distinguish subtypes of depression. Elevated cell counts of leukocytes, lymphocytes and nature killer (NK) cells were found in non-melancholic patients, and altered cytokine concentrations in melancholic patients (Rothermundt et al., 2001).

Cytokines correlate with therapy response

Cytokines may also have an effect on the pharmacokinetics of antidepressants. It is therefore not surprising that they are relevant in treatment resistance. For example, a correlation has been reported between a specific IL-1 polymorphism and treatment resistant depression (Baune et al., 2010). Also high IL-6 and TNF- α levels are associated with a degree of treatment resistance towards SSRI and SNRI (Yoshimura et al., 2009), and sIL-2R changes in different ways in responders and non-responders

(Eller et al., 2008). The expression of serotonin receptors on lymphocytes might assist in predicting response rates to antidepressants (Rivera-Baltanas et al., 2012).

Psycho-immunological effects of antidepressant therapies

Besides the effect of antidepressants on regulation of neurotransmitters (Schildkraut, 1965), there is increasing evidence that they also act on depression via their immunosuppressive and anti-inflammatory effects. In this line, Himmerich et al. have proposed that antidepressant treatment reduces pro-inflammatory cytokine production due to the up-regulation of Tregs during antidepressant treatment (Himmerich et al., 2010a). In this study, up-regulation of Tregs and accompanying down-regulation of IL-1 β plasma levels were associated with psychopathological improvement in depressed patients. Further, it was demonstrated *in vitro* that tricyclic antidepressants in particular reduce production of cytokines such as IFN- γ (Himmerich et al., 2010b).

A biological but non-pharmacological antidepressant therapy option is ECT. The exact antidepressant mechanism is as yet uncertain. A brief period of cerebral hypoxia occurs during the convulsion, which leads to increased release of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). ECT may also have a modulating influence on the HPA axis and cytokine liberation (Belanoff et al., 2002; Fluitman et al., 2011). These findings are preliminary. As mentioned earlier, HIF-1 has been shown to be elevated after administration of ECT but with a presumed positive effect (Girgenti et al., 2009), although it disturbs the function of the BBB which allows pro-inflammatory cytokines to enter the brain (Argaw et al., 2012).

There are also observations regarding the influence of sleep deprivation on the immune system, with differing effects reported for total and partial sleep deprivation (Domingues et al., 2010; Vgontzas et al., 2004). Though sleep deprivation leads to an acute increase of pro-inflammatory cytokines, it is associated with an acute antidepressant effect. This finding is seemingly at odds with the hypothesis of pro-inflammatory cytokine-derived depression. Chronic lack of sleep, as occurs in shift workers, is associated with increased production of pro-inflammatory cytokines (Khosro et al., 2011), but by contrast promotes depression (Nakata et al., 2004). With respect to sleep-wake regulation it is worth mentioning that tiredness is a depressive symptom which has repeatedly been associated with increased production of pro-inflammatory cytokines (Weschenfelder et al., 2012).

The example of the co-occurrence of multiple sclerosis and depression

The co-morbidity of depression and multiple sclerosis (MS) is a well-studied example of the co-occurrence of neuroinflammatory diseases and depressive symptomatology. Moreover, increasing evidence indicates that a close connection between the diseases exists, with respect to symptoms (Schumann et al., 2012). Recent studies suggest depression is an intrinsic manifestation of MS, not merely a common co-morbidity in chronic inflammatory diseases (da Silva et al., 2011). The pathogenesis of depression in MS seems complex and is not yet completely understood. It still remains unclear to what extent affective disorders are psychological reactions to MS-related impairments and disability (McIvor et al., 1984; Surridge, 1969), or are directly caused by brain abnormalities (Foley et al., 1992; Joffe et al., 1987), such as brain atrophy and lesion load as neuroinflammatory indicators. Overall, it can be surmised that a multifactorial process leads to the development of mood disorders in MS patients. Contributing factors include over-activation of the HPA axis, the neuroinflammatory disease process, subsequent brain degeneration particularly in brain areas responsible for affective regulation, loss of cognitive resources leading to reduced capacity to cope with stressful life events or with the disease itself, genetic susceptibility, and immune-modulating drugs used in treatment (Schumann et al., 2012).

Cognitive impairments, such as attention deficits, lack of concentration, and increased anxiety, occur in up to 70% of all patients with MS (Chiaravallotti & Deluca, 2008). This leads to a vicious circle where because of cognitive deficits, the elaboration and realization of psychotherapeutic coping strategies is impaired. In conclusion, it is desirable to obtain a better understanding of the aetiology of affective disorders in MS, including better knowledge of the involvement of the immune system, in order to expand feasible targets for treatment. An important component of the current concept of pathogenesis of MS is the TH17 immune system (Tzartos et al., 2008), which is notably implicated in autoimmune diseases. Its main cytokine, IL-17, can stimulate a Th1 response and produce a pro-inflammatory milieu in the brain. The influence of the immune system on the evolution of depressive symptoms in MS patients is of particular importance, since the present neuromedical treatments for MS emphasize agents that are immunologically active (Goldman Consensus Group, 2005). Hence, immunomodulatory drugs potentially could ameliorate, but also may exacerbate or even evoke depressive symptoms. This is further emphasized by a morphological overlap between neuroinflammatory brain lesions and brain

regions associated with affective symptoms, shown by magnetic resonance imaging (MRI) (Lichtblau et al., 2012; Schumann et al., 2012).

Surprisingly, depression among MS patients still receives limited attention in the diagnostic work-up and in the treatments utilized in clinical practice. Mohr et al. have reported that among MS patients with major depressive disorder, up to 65.6% received no antidepressant medication at all (Mohr et al., 2006). This is of considerable concern given that the lifetime prevalence of a depressive episode in MS patients is as high as 50% (Feinstein, 2004). Antidepressants have been proven superior to placebo for treatment of depression in adults with neurological disorders such as MS (Price et al., 2011). It remains debatable whether the approach to treatment of depression required in MS differs from the general population. According to the Goldman Consensus Group (2005), treatment plans for depression among MS patients should be individualized, using psychotherapeutic, psychopharmacological, or, most commonly, integrated approaches. Several studies in MS patients found positive treatment responses to depression, for various groups of antidepressants. In this context, desipramine, a tricyclic antidepressant agent (Koch et al., 2011), and the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) paroxetine (Koch et al., 2011), sertraline (Scott et al., 1995) and fluvoxamine (Benedetti et al., 2004), were all shown to improve depressive symptoms with reasonable tolerability.

Up-regulation of Treg cells might be considered beneficial in treating MS *per se*, with additional benefit in countering mood dysregulation (Schumann et al., 2012), since a lack or defect of Treg cells has been shown in various autoimmune diseases (Loser & Beisert, 2007). The use of tricyclic antidepressants has been recommended in depressed patients with concurrent inflammatory diseases such as MS, since tricyclic antidepressants also have anti-inflammatory properties (Himmerich et al., 2010a). Conversely, drugs used to treat MS can also have an effect on co-morbid depression. Glatiramer acetate, which is used in the treatment of relapsing-remitting MS, may exert antidepressant effects by increasing BDNF, stimulating neurogenesis, or through its anti-inflammatory effects (Tsai, 2007). On the other hand, following the introduction of β -interferon in the treatment of MS, it was reported that the drug may trigger or even induce mood disturbances (Feinstein, 2000). Subsequently it was noted that the major risk factor for developing a manifest depressive episode on interferon treatment is a history of depression prior to the administration of the drug (Feinstein et al., 2002). Finally, exogenous corticosteroids, which are frequently used in the treatment of MS relapses, are associated with the

occurrence of depressive symptoms (Patten et al., 1995). Interestingly, some supplementary reports provide evidence that antidepressant treatment could also be beneficial for the course of MS. For the SSRI fluoxetine, a neuroprotective effect has been shown (Mostert et al., 2008; Sijens et al., 2008). Escitalopram may be an option for the prevention of stress-related relapses in women with MS (Mitsonis et al., 2010). Similarly, in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a mouse model of MS, functional outcomes or clinical symptoms were improved by the SSRI sertraline (Taler et al., 2011), the monoamine oxidase inhibitor phenelzine (Musgrave et al., 2011), and venlafaxine, a selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) (Vollmar et al., 2009).

Looking beyond medication, it has been affirmed that psychotherapeutic treatment of depression in MS is effective and often involves a review of coping strategies (Goldman Consensus Group, 2005; Mohr et al., 2001, 2005).

Implementation in antidepressant therapy

Immunological indices associated with depression or antidepressant therapies could themselves be candidate therapeutic drug targets and could inform decision-making and monitoring of therapy response in algorithms for individualized antidepressant therapy.

Studies of augmentation of antidepressants with anti-inflammatory drugs have yielded noteworthy results. The combination of fluoxetine and the cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor celecoxib led to significantly greater improvement on the Hamilton Depression Scale than monotherapy with fluoxetine (Akhondzadeh et al., 2009). Celecoxib as an add-on with sertraline also decreased IL-6 concentrations (Abbasi et al., 2012). Celecoxib was also shown to be an effective add-on in antidepressant therapy with reboxetine (Müller et al., 2006). The addition of acetylsalicylic acid (ASA) in SSRI non-responders led to an accelerated treatment response (Mendlewicz et al., 2006).

Coxibs modify prostaglandin levels by inhibiting the activity of cyclooxygenase impacting on type 1 and type 2 immune reactions. The direct blockade of specific prostaglandin receptors might be an alternative to coxibs. EP1, a subtype of the prostaglandin E2 (PGE2) receptor, is involved in the activation of microglia and affects secretion of TNF- α and IL-6. EP1 inhibitors act selectively and could hence be a better-tolerated alternative to traditional COX inhibitors (Li et al., 2012). In contrast, a reduced therapy response was observed for the combination of the SSRI citalopram and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in a rodent study, and in a very large clinical population (Sequenced

Treatment Alternatives to Relieve Depression – STAR*D) (Warner-Schmidt et al., 2011).

Receptors for the cytokine erythropoietin (EPO) are not only found in bone marrow but also in neurons of the CNS, with highest concentrations in the choroid plexus and corpus striatum (Girgenti et al., 2009). The intake of EPO had antidepressant effects in the forced swim test (FST) in rats, potentially mediated by an increased expression of BDNF.

Continuous blockade of IDO by 1-methyl-L-tryptophase (1-MT) reduced depressive behaviour and reduced weight loss in mice. In addition, the antibacterial response, stimulated *in vitro* by LPS administration, which is suppressed in chronic stress, normalized and the IL-10 concentration increased. Mice exposed to prolonged stressful conditions that received 1-MT, however, showed increased levels of kynurenine (Kiank et al., 2010).

Patients with psoriasis treated with the TNF- α antagonist etanercept show a 50% reduction of symptom scores in the Hamilton Depression Scale and Beck Depression inventory within 12 weeks of treatment (Tyring et al., 2006). Intriguingly, this improvement was found to be independent of changes in symptoms of psoriasis. Medications to treat the primary disorder appear to improve depressive symptoms by antagonizing cytokine effects. However, the key question is whether individuals without infectious or immunological disease would also benefit from cytokine antagonism. Investigating this, Krügel et al. tested the possible antidepressant-like effect of etanercept in an animal model of chronic mild stress using male Wistar rats. Treatment with etanercept significantly reduced the depression-like effects of chronic stress, manifested by reduced immobile time in the forced swim test (FST) and intensified climbing behaviour, both similar to the antidepressant-like effect of imipramine (Krügel et al., 2013).

Discussion

Despite areas of inconsistency, the literature summarized above suggests a strong link between pro-inflammatory cytokines and depressive disorder. Therefore, cytokines may play a future role as antidepressant drug targets or as surrogate markers of antidepressant therapy. However, the issue is very complex. In addition to classical pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α , more recently discovered cytokines such as IL-12 may also have the potential to be used in antidepressant therapy (Chang & Radbruch, 2007). Although a range of clinical observations and clinical and pre-clinical studies suggest reciprocal connections between psychiatric disease and the immune system, many questions remain, such as exact mechanisms and whether there are factors which differ between

types of depressive disorder. It is unclear whether the same immunological mechanisms cause affective symptoms in a setting of inflammatory brain disease such as MS, as cause affective symptoms in a depressive episode in the absence of inflammatory disease.

Individualized therapy may be possible in the future. Currently there are no evidence-based clinical cut-offs for cytokine concentrations and they cannot be used to diagnose depression. A thorough psychiatric case history and mental state is essential. Serial measures of cytokine concentrations could be indices for disease progress and therapy response. However, cytokine concentrations also fluctuate with a variety of other factors such as infection, changes in body weight, and pregnancy, rendering interpretation difficult. Extensive research would be required to validate these potential uses.

The immune system is complex and necessary for defence against life-endangering germs and regulation of the haematopoietic and other important body systems. Hence, one should be cautious using immunomodulatory antidepressant therapies, because side effects might lead to negative risk-benefit. Examples are increased bleeding risk on higher doses of NSAIDs (Halperin & Reber, 2007; van Haelst et al., 2010), greater risk for infections under immune suppressive therapy (Di Costanzo et al., 2013; Ljung et al., 2012; Toh et al., 2012) or not yet foreseeable long-term effects.

The desiderata for a biomarker are primarily high specificity and sensitivity, along with minimal invasivity, and cheap and routine laboratory techniques. So far, these standards are not met with regard to cytokines. For example, one important differential diagnosis is depression in bipolar disorder. But also in patients with bipolar disorder, cytokines show high concentrations of IL-2, sIL-6R, and INF- γ ; and differences during illness phases were found for TNF- α , sTNF-R p55, the soluble IL receptor sIL-2R, IL-6, and the IL-1 receptor antagonist IL-1-RA (Modabbernia et al., 2013). Therefore, cytokine elevations are not suitable as biomarkers for the differentiation between unipolar or bipolar depression. We have noted that cytokines play a significant role in several bodily, including neurological, diseases such as MS. In such cases their applicability to the diagnosis of co-occurring depression is questionable.

Although antidepressants have been shown to decrease cytokine production *in vitro* (e.g. Himmerich et al., 2010b), some antidepressants and above all those which lead to weight gain, e. g. amitriptyline and mirtazapine, clearly activate the TNF- α system *in vivo* (Hinze-Selch et al., 2000; Kraus et al., 2002). This activation results in increased plasma levels of TNF- α , sTNF-R p55 and sTNF-R p75. Additionally, lithium has been reported to increase the plasma levels of TNF- α , sTNF-R p55 and sTNF-R p75

(Himmerich et al., 2005). These findings argue against the cytokine hypothesis of depression, because amitriptyline is a very effective antidepressant drug (Leucht et al., 2012), mirtazapine has several advantages over other antidepressants with regard to treatment response (Watanabe et al., 2011) and lithium is used as augmentation strategy in difficult-to-treat depression (Bauer et al., 2010). Thus three important drugs in antidepressant therapy have all been shown to increase TNF- α plasma levels. Their action on the TNF- α system in the brain may be different, but in our view the increase in TNF- α levels in the plasma during effective antidepressant therapies is a major argument against pro-inflammatory cytokines as biomarkers of depression and its therapy. However, the reported changes in the TNF- α system associated with these drugs point to their immunological properties. These immune changes may be relevant to therapy with these substances, but we are unable to interpret these findings as yet. We have to take into account that TNF- α is able to induce converse effects, depending on the second messenger system that conveys its signal within the cell. For example, the induction of caspases by TNF- α leads to apoptosis, whereas the activation of nuclear factor κ B (NF κ B) leads to cell growth, proliferation and differentiation (Himmerich et al., 2009).

Due to these and other gaps of knowledge, we cannot predict at this stage whether cytokines will be a potential biomarker of depression in the future. However, as depression is a complex disorder, cytokines may be useful as biomarkers in combination with other factors contributing to its pathophysiology such as susceptibility genes, structural brain abnormalities and stress hormones.

Declaration of interest: This work was supported by the Claussen-Simon Foundation. Hubertus Himmerich received speaker honoraria from AstraZeneca, Lilly and Servier, consulting fees from Bristol-Myers Squibb, and chemical substances for study support from AstraZeneca, Novartis and Wyeth. The other authors have no conflicts of interest to report.

References

- Abbasi, S.H., Hosseini, F., Modabbernia, A., Ashrafi, M. & Akhondzadeh, S. (2012). Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 141, 308–314.
- Akhondzadeh, S., Jafari, S., Raisi, F., Nasehi, A.A., Ghoreishi, A., Salehi, B., ... Kamalipour, A. (2009). Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: A double blind and placebo controlled trial. *Journal of Depression and Anxiety*, 26, 607–611.
- Antonoli, M., Rybka, J. & Carvalho, L.A. (2012). Neuroimmune endocrine effects of antidepressants. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 65–83.

- Argaw, A.T., Asp, L., Zhang, J., Navrazhina, K., Pham, T., Mariani, J.N., ... John, G.R. (2012). Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *Journal of Clinical Investigation*, *122*, 2454–2468.
- Banks, W.A. (2001). Anorectic effects of circulating cytokines: Role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition*, *17*, 434–437.
- Bano, S., Gitay, M., Ara, I. & Badawy, A. (2010). Acute effects of serotonergic antidepressants on tryptophan metabolism and corticosterone levels in rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, *23*, 266–272.
- Bano, S., Morgan, C.J., Badawy, A.A.B., Buckland, P.R. & McGuffin, P. (1999). Inhibition of rat liver tryptophan pyrrolase activity by fluoxetine. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, *12*, 11–16.
- Bauer, M., Adli, M., Bschor, T., Pilhatsch, M., Pfennig, A., Sasse, J., ... Lewitzka, U. (2010). Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: Augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology*, *62*, 36–42.
- Baune, B.T., Dannlowski, U., Domschke, K., Janssen, D.G., Jordan, M.A., Ohrmann, P., ... Suslow T. (2010). The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biological Psychiatry*, *67*, 543–549.
- Belanoff, J.K., Rothschild, A.J., Cassidy, F., Debattista, C., Baulieu, E.E., Schold, C. & Schatzberg, A.F. (2002). An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biological Psychiatry*, *52*, 386–392.
- Benedetti, F., Campori, E., Colombo, C. & Smeraldi, E. (2004). Fluvoxamine treatment of major depression associated with multiple sclerosis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *16*, 364–366.
- Berthold-Losleben, M. & Himmerich, H. (2008). The TNF-alpha system: Functional aspects in depression, narcolepsy and psychopharmacology. *Current Neuropharmacology*, *6*, 193–202.
- Besedovsky, H.O., del Rey, A., Klusman, I., Furukawa, H., Monge Arditi, G. & Kabiersch, A. (1991). Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *40*, 613–618.
- Bluthé, R.M., Michaud, B., Kelley, K.W. & Dantzer, R. (1996). Vagotomy attenuates behavioural effects of interleukin-1 injected peripherally but not centrally. *Neuroreport*, *7*, 1485–1488.
- Bluthé, R.M., Walter, V., Parnet, P., Layé, S., Lestage, J. & Verrier, D., ... Dantzer, R. (1994). Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, *317*, 499–503.
- Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., de Girolamo, G. ... Kessler, R.C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, *9*, 90.
- Capuron, L. & Miller, A.H. (2011). Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology and Therapeutics*, *130*, 226–238.
- Carpenter, L.L., Heninger, G.R., Malison, R.T., Tyrka, A.R. & Price, L.H. (2004). Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression. *Journal of Affective Disorders*, *79*, 285–289.
- Chang, H.D. & Radbruch, A. (2007). The pro- and anti-inflammatory potential of interleukin-12. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1109*, 40–46.
- Chiaravalloti, N.D. & Deluca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, *7*, 1139–1151.
- da Silva, A.M., Vilhena, E., Lopes, A., Santos, E., Gonçalves, M.A., Pinto C., ... Cavaco, S. (2011). Depression and anxiety in a Portuguese MS population: Associations with physical disability and severity of disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *306*, 66–70.
- Dantzer, R. (2009). Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *29*, 247–264.
- Di Costanzo, L., Ayala, F., Megna, M., Gaudiello, F., Patri, A. & Balato, N. (2013). The risk of herpes zoster in the anti-TNF- α era: A case report and review of the literature. *Journal of Dermatology Case Reports*, *7*, 1–4.
- Domingues, H.S., Mues, M., Lassmann, H., Wekerle, H. & Krishnamoorthy, G. (2010). Functional and pathogenic differences of Th1 and Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*, *5*, 15531.
- Eller, T., Aluoja, A., Maron, E. & Vasar, V. (2009). Soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor levels in depressed patients in Estonia. *Medicina (Kaunas)*, *45*, 971–977.
- Eller, T., Vasar, V., Shlik, J. & Maron, E. (2008). Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *32*, 445–450.
- Erhardt, S., Lim, C.K., Linderholm, K.R., Janelidze, S., Lindqvist, D., Samuelsson, M., ... Brundin, L. (2013). Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology*, *38*, 743–752.
- Ericsson, A., Kovacs, K.J. & Sawchenko, P.E. (1994). A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *Journal of Neuroscience*, *14*, 897–913.
- Feinstein, A. (2000). Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: A critical methodological review. *Multiple Sclerosis Journal*, *6*, 343–348.
- Feinstein, A. (2004). The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, *49*, 157–163.
- Feinstein, A., O'Connor, P. & Feinstein, K. (2002). Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression: A prospective investigation. *Journal of Neurology*, *249*, 815–820.
- Fluitman, S.B., Heijnen, C.J., Denys, D.A., Nolen, W.A., Balk, F.J. & Westenberg, H.G. (2011). Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *131*, 388–392.
- Foley, F.W., Traugott, U., La Rocca, N.G., Smith, C.R., Perlman, K.R., Caruso, L.S. & Scheinberg, L.C. (1992). A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *49*, 238–244.
- Fuchs, E. & Flügge, G. (2005). Eine Störung der Neuroplastizität? [A disorder of neuroplasticity?] *Psychoneuroimmunologie*, *31*, 197–203.
- Gill, J., Luckenbaugh, D., Charney, D. & Vythilingam, M. (2010). Sustained elevation of serum interleukin-6 and relative insensitivity to hydrocortisone differentiates posttraumatic stress disorder with and without depression. *Biological Psychiatry*, *68*, 999–1006.
- Girgenti, M.J., Hunsberger, J., Duman, C.H., Sathyanesan, M., Terwilliger, R. & Newton, S.S. (2009). Erythropoietin induction by electroconvulsive seizure, gene regulation, and antidepressant-like behavioral effects. *Biological Psychiatry*, *66*, 267–274.
- Goldman Consensus Group. (2005). The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *11*, 328–337.
- Halperin, D. & Reber, G. (2007). Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *9*, 47–59.
- Heiser, F., Lanquillon, S., Krieg, J.C. & Vedder, H. (2008). Differential modulation of cytokine production in major depressive disorder by cortisol and dexamethasone. *European Neuropsychopharmacology*, *18*, 860–870.

- Himmerich, H., Berthold-Losleben, M. & Pollmächer, T. (2009). The relevance of the TNF-alpha system in psychiatric disorders. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, *77*, 334-345.
- Himmerich, H., Fulda, S., Linseisen, J., Seiler, H., Wolfram, G., Himmerich, S., ... Pollmächer, T. (2008). Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *European Psychiatry*, *23*, 421-429.
- Himmerich, H., Fulda, S., Sheldrick, A.J., Plümäkers, B. & Rink, L. (2010b). IFN-gamma reduction by tricyclic antidepressants. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, *40*, 413-424.
- Himmerich, H., Koethe, D., Schuld, A., Yassouridis, A. & Pollmächer, T. (2005). Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology*, *179*, 447-451.
- Himmerich, H., Milenović, S., Fulda, S., Plümäkers, B., Sheldrick, A.J., Michel, T.M., ... Rink, L. (2010a). Regulatory T cells increased while IL-1 β decreased during antidepressant therapy. *Journal of Psychiatric Research*, *44*, 1052-1057.
- Himmerich, H. & Sheldrick, A.J. (2010). TNF-alpha and ghrelin: Opposite effects on immune system, metabolism and mental health. *Protein and Peptide Letters*, *17*, 186-196.
- Himmerich, H., Sorge, S., Kirkby, K.C. & Steinberg, H. (2012). Schizophrenic disorders. The development of immunological concepts and therapy in psychiatry. *Nervenarzt*, *83*, 7-15.
- Himmerich, H. & Wranik, D.W. (2012). Choice of treatment with antidepressants: Influencing factors. *Current Pharmaceutical Design*, *18*, 5958-5975.
- Hinze-Selch, D., Schuld, A., Kraus, T., Kühn, M., Uhr, M., Haack, M. & Pollmächer, T. (2000). Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology*, *23*, 13-19.
- Janelidze, S., Ventorp, F., Erhardt, S., Hansson, O., Minthon, L., Flax, J., ... Brundin, L. (2012). Altered chemokine levels in the cerebrospinal fluid and plasma of suicide attempters. *Psychoneuroendocrinology*. doi: 10.1016/j.psneuen.2012.09.010
- Joffe, R.T., Lippert, G.P., Gray, T.A., Sawa, G. & Horwath, Z. (1987). Mood disorders and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *44*, 376-378.
- Jokinen, J., Chatzittofis, A., Hellström, C., Nordström, P., Uvnäs-Moberg, K. & Asberg, M. (2012). Low CSF oxytocin reflects high intent in suicide attempters. *Psychoneuroendocrinology*, *37*, 482-490.
- Kawaguchi, R., Shimokawa, T., Umehara, N., Nunomura, S., Tanaka, T. & Ra, C. (2008). Priming of peripheral monocytes with prolactin (PRL) sensitizes IFN-gamma-mediated indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression without affecting IFN-gamma signaling. *Journal of Reproductive Immunology*, *77*, 117-125.
- Khosro, S., Alireza, S., Omid, A. & Forough, S. (2011). Night work and inflammatory markers. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *15*, 38-41.
- Kiank, C., Zeden, J.P., Drude, S., Domanska, G., Fusch, G., Otten, W. & Schuett, C. (2010). Psychological stress-induced, IDO1-dependent tryptophan catabolism: Implications on immunosuppression in mice and humans. *PLoS One*, *5*, e11825.
- Kim, Y.K., Na, K.S., Shin, K.H., Jung, H.Y., Choi, S.H. & Kim, J.B. (2007). Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*, 1044-1033.
- Koch, M.W., Glazenborg, A., Uyttenboogaart, M., Mostert, J. & De Keyser, J. (2011). Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD007295.
- Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinze-Selch, D., Koethe, D. & Pollmächer, T. (2002). Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry*, *35*, 220-225.
- Krügel, U., Fischer, J., Radicke, S., Sack, U. & Himmerich, H. (2013). Antidepressant effects of TNF- α blockade in an animal model of depression. *Journal of Psychiatric Research*, *47*, 611-616.
- Kuhn R. (1958). The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *American Journal of Psychiatry*, *115*, 459-464.
- Lanquillon, S., Krieg, J.-C., Bening-Abu-Shach, U. & Vedder, H. (2000). Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, *22*, 370-379.
- Leucht, C., Huhn, M., Leucht, S. (2012). Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD009138.
- Li, X., Cudaback, E., Breyer, R.M., Montine, K.S., Keene, C.D. & Montine, T.J. (2012). Eicosanoid receptor subtype-mediated opposing regulation of TLR-stimulated expression of astrocyte glial-derived neurotrophic factor. *FASEB Journal*, *26*, 3075-3083.
- Lichtblau, N., Schmidt, F. & Himmerich, H. (2012). Die Rolle von Zytokinen bei psychiatrischen Erkrankungen - Immunsystem und Depression [Influences of cytokines on psychiatric disorders - the immune system and depression]. *InFo Neurologie Psychiatrie*, *14*, 56-62.
- Lindqvist, D., Janelidze, S., Erhardt, S., Träskman-Bendz, L., Engström, G. & Brundin, L. (2011). CSF biomarkers in suicide attempters - A principal component analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *124*, 52-61.
- Lindqvist, D., Janelidze, S., Hagell, P., Erhardt, S., Samuelsson, M., Minthon, L., ... Brudin, L. (2009). Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biological Psychiatry*, *66*, 287-292.
- Ljung, L., Smeds, J., Persson, G., Jirlén, L. & Toolanen, G. (2012). Immunosuppression may mask severe infection. Septic arthritis in tocilizumab treatment yielded only modest acute-phase reaction. *Lakartidningen*, *109*, 1678-1679.
- Loser, K. & Beissert, S. (2007). Dendritic cells and T cells in the regulation of cutaneous immunity. *Advances in Dermatology*, *23*, 307-333.
- Lotrich F. (2012). Inflammatory cytokines, growth factors, and depression. *Current Pharmaceutical Design*, *18*, 5920-5935.
- Maes, M., Bosmans, E., De Jongh, R., Kenis, G., Vandoolaeghe, E. & Neels, H. (1997). Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*, *9*, 853-858.
- Maes, M., Meltzer, H.Y., Bosmans, E., Bergmans, R., Vandoolaeghe, E., Ranjan, R. & Desnyder, R. (1995). Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *34*, 301-309.
- Malynn, S., Campos-Torres, A., Moynagh, P. & Haase, J. (2013). The pro-inflammatory cytokine TNF- α regulates the activity and expression of the serotonin transporter (SERT) in astrocytes. *Neurochemical Research*, *38*, 694-704.
- Martinez, J.M., Garakani, A., Yehuda, R. & Gorman, J.M. (2012). Proinflammatory and 'resiliency' proteins in the CSF of patients with major depression. *Depression and Anxiety*, *29*, 32-38.
- Mattox, J.H., Buckman, M.T., Bernstein, J., Pathak, D. & Kellner, R. (1986). Dopamine agonists for reducing depression associated with hyperprolactinemia. *Journal of Reproductive Medicine*, *31*, 694-698.
- McIvor, G.P., Riklan, M. & Reznikoff, M. (1984). Depression in multiple sclerosis as a function of length and severity of illness,

- age, remission and perceived social support. *Journal of Clinical Psychology*, 40, 1028–1033.
- Mendlewicz, J., Kriwin, P., Oswald, P., Souery, D., Alboni, S. & Brunello, N. (2006). Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: A pilot open-label study. *International Clinical Psychopharmacology*, 21, 227–231.
- Merrill, J.E. (1992). Tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 and related cytokines in brain development: normal and pathological. *Developmental Neuroscience*, 14, 1–10.
- Mitsonis, C.I., Zervas, I.M., Potagas, C.M., Mitropoulos, P.A., Dimopoulos, N.P., Sfagos, C.A. ... Vassilopoulos, D.C. (2010). Effects of escitalopram on stress-related relapses in women with multiple sclerosis: An open-label, randomized, controlled, one-year follow-up study. *European Neuropsychopharmacology*, 20, 123–131.
- Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E. & Ashrafi, M. (2013). Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biological Psychiatry*. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.007
- Mohr, D.C., Boudewyn, A.C., Goodkin, D.E., Bostrom, A. & Epstein, L. (2001). Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69, 942–949.
- Mohr, D.C., Hart, S.L., Fonavera, I. & Tasch, E.S. (2006). Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Multiple Sclerosis Journal*, 12, 204–208.
- Mohr, D.C., Hart, S.L., Julian, L., Catledge, C., Honos-Webb, L., Vella, L. & Tasch, E.T. (2005). Telephone-administered psychotherapy for depression. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1007–1014.
- Mostert, J.P., Admiraal-Behloul, F., Hoogduin, J.M., Luyendijk, J., Heerema, D.J., van Buchem, M.A. & De Keyser, J. (2008). Effects of fluoxetine on disease activity in relapsing multiple sclerosis: A double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79, 1027–1031.
- Müller, N. & Schwarz, M.J. (2007). Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen [Immunological aspects of depressive disorders]. *Nervenarzt*, 78, 1261–1273.
- Müller, N., Schwarz, M.J., Dehning, S., Douhe, A., Cerovecki, A., Goldstein-Müller, B., ... Riedel, M. (2006). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: Results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular Psychiatry*, 11, 680–684.
- Musgrave, T., Benson, C., Wong, G., Browne, I., Tenorio, G., Rauw, G., ... Kerr, B.J. (2011). The MAO inhibitor phenelzine improves functional outcomes in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Brain, Behavior, and Immunity*, 25, 1677–1688.
- Nakata, A., Haratani, T., Takahashi, M., Kawakami, N., Arito, H., Kobayashi F., ... Araki, S. (2004). Association of sickness absence with poor sleep and depressive symptoms in shift workers. *Chronobiology International*, 21, 899–912.
- Pålhaugen, S., Qi, H., Mårtensson, B., Wälinder, J., Grönérus, A.K. & Svenningsson, P. (2010). Monoamines, BDNF, IL-6 and corticosterone in CSF in patients with Parkinson's disease and major depression. *Journal of Neurology*, 257, 524–532.
- Pandey, G.N., Rizavi, H.S., Ren, X., Fareed, J., Hoppensteadt, D.A., Roberts, R.C., ... Dwivedi, Y. (2011). Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 57–63.
- Patten, S.B., Williams, J.V. & Love, E.J. (1995). A case-control study of corticosteroid exposure as a risk factor for clinically-diagnosed depressive disorders in a hospitalized population. *Canadian Journal of Psychiatry*, 40, 396–400.
- Peck, A. & Mallins, E.D. (2009). Plasticity of T-cell phenotype and function: The T helper type 17 example. *Immunology*, 129, 147–153.
- Penninx, B.W., Kritchevsky, S.B., Yaffe, K., Newman, A.B., Simonsick, E.M., Rubin, S., ... Pahor, M. (2003). Inflammatory markers and depressed mood in older persons: Results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biological Psychiatry*, 54, 566–572.
- Pincus, H.A. & Pettit, A.R. (2001). The societal costs of chronic major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(S6), S5–9.
- Price, A., Rayner, L., Okon-Rocha, E., Evans, A., Valsraj, K., Higginson, I.J. & Hotopf, M. (2011). Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82, 914–923.
- Ramamoorthy, S., Ramamoorthy, J.D., Prasad, P.D., Bhat, G.K., Mahesh, V.B., Leibach, F.H. & Ganapathy, V. (1995). Regulation of the human serotonin transporter by interleukin-1 beta. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 216, 560–567.
- Rief, W., Mills, P.J., Ancoli-Israel, S., Ziegler, M.G., Pung, M.A. & Dimsdale, J.E. (2010). Overnight changes of immune parameters and catecholamines are associated with mood and stress. *Psychosomatic Medicine*, 72, 755–762.
- Rivera-Baltanas, T., Olivares, J.M., Calado-Otero, M., Kalynchuk, L.E., Martínez-Villamarín, J.R. & Caruncho, H.J. (2012). Serotonin transporter clustering in blood lymphocytes as a putative biomarker of therapeutic efficacy in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 137, 46–55.
- Rothermundt, M., Arolt, V., Fenker, J., Gutbrodt, H., Peters, M. & Kirchner, H. (2001). Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251, 90–97.
- Sasayama, D., Hattori, K., Wakabayashi, C., Teraishi, T., Hori, H., Ota, M., ... Kunugi, H. (2013). Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 401–406.
- Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122, 509–522.
- Schumann, R., Adamaszek, M., Sommer, N. & Kirkby, K.C. (2012). Stress, depression and antidepressant treatment options in patients suffering from multiple sclerosis. *Current Pharmaceutical Design*, 18, 5837–5845.
- Scott, T.F., Nussbaum, P., McConnell, H. & Brill, P. (1995). Measurement of treatment response to sertraline in depressed multiple sclerosis patients using the Carroll scale. *Journal of Neurology Research*, 17, 421–422.
- Sijens, P.E., Mostert, J.P., Irwan, R., Potze, J.H., Oudkerk, M. & De Keyser, J. (2008). Impact of fluoxetine on the human brain in multiple sclerosis as quantified by proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging. *Psychiatry Research*, 164, 274–282.
- Slaughter, J.R., Slaughter, K.A., Nichols, D., Holmes, S.E. & Martens, M.P. (2001). Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 13, 187–196.
- Sokero, T.P., Melartin, T.K., Rytysälä, H.J., Leskelä, U.S., Lestelä-Mielonen, P.S. & Isometsä, E.T. (2003). Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1094–1100.

- Steinberg, H. & Himmerich, H. (2012). Roland Kuhn – 100th birthday of an innovator of clinical psychopharmacology. *Psychopharmacology Bulletin*, *45*, 48–50.
- Su, S., Müller, A.H., Snieder, H., Bremner, J.D., Ritchie, J., Maisano, C., ... Vaccarino, V. (2009). Common genetic contributions to depressive symptoms and inflammatory markers in middle-aged men: The Twins Heart Study. *Psychosomatic Medicine*, *71*, 152–158.
- Surget, A., Wang, Y., Leman, S., Ibarguen-Vargas, Y., Edgar, N., Griebel, G., ... Sibille, E. (2009). Corticolimbic transcriptome changes are state-dependent and region-specific in a rodent model of depression and of antidepressant reversal. *Neuropsychopharmacology*, *34*, 1363–1380.
- Surridge, D. (1969). An investigation into some psychiatric aspects of multiple sclerosis. *British Journal of Psychiatry*, *115*, 749–764.
- Taler, M., Gil-Ad, I., Korob, I. & Weizman, A. (2011). The immunomodulatory effect of the antidepressant sertraline in an experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model of multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation*, *18*, 117–122.
- Thomas, A.J., Davis, S., Morris, C., Jackson, E., Harrison, R. & O'Brien, J.T. (2005). Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 175–177.
- Toh, S., Li, L., Harrold, L.R., Bayliss, E.A., Curtis, J.R., Liu, L., ... Herrinton, L.J. (2012). Comparative safety of infliximab and etanercept on the risk of serious infections: Does the association vary by patient characteristics? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *21*, 524–534.
- Tonelli, L.H., Stiller, J., Rujescu, D., Giegling, I., Schneider, B., Maurer, K., ... Postolache, T.T. (2008). Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *117*, 198–206.
- Tsai, S.J. (2007). Glatiramer acetate could be a potential antidepressant through its neuroprotective and anti-inflammatory effects. *Medical Hypotheses*, *69*, 145–148.
- Tyring, S., Gottlieb, A., Papp, K., Gordon, K., Leonardi, C., Wang, A., ... Krishnan, R. (2006). Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*, *367*, 29–35.
- Tzartos, J.S., Friese, M.A., Craner, M.J., Palace, J., Newcombe, J., Esiri, M.M. & Fugger, L. (2008). Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T Cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *American Journal of Pathology*, *172*, 146–155.
- van Haelst, I.M., Egberts, T.C., Doodeman, H.J., Traast, H.S., Burger, B.J., Kalkman, C.J. & van Klei, W.A. (2010). Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in orthopedic patients. *Anesthesiology*, *112*, 631–636.
- Vgontzas, A.N., Zoumakis, E., Bixler, E.O., Lin, H.M., Follett, H., Kales, A. & Chrousos, G.P. (2004). Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*, 2119–2126.
- Vignali, D.A., Collison, L.W. & Workman, C.J. (2008). How regulatory T cells work. *Nature Reviews Immunology*, *8*, 523–532.
- Vollmar, P., Nessler, S., Kalluri, S.R., Hartung, H.P. & Hemmer, B. (2009). The antidepressant venlafaxine ameliorates murine experimental autoimmune encephalomyelitis by suppression of pro-inflammatory cytokines. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*, 525–536.
- Wachrens, J. & Gerlach, J. (1981). Bromocriptine and imipramine in endogenous depression. A double-blind controlled trial in out-patients. *Journal of Affective Disorders*, *3*, 193–202.
- Warner-Schmidt, J.L., Vanover, K.E., Chen, E.Y., Marshall, J.J. & Greengard, P. (2011). Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by anti-inflammatory drugs in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*, 9262–9267.
- Watanabe, N., Omori, I.M., Nakagawa, A., Cipriani, A., Barbui, C., Churchill, R. & Furukawa, T.A. (2011). Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006528.
- Weschenfelder, J., Sander, C., Kluge, M., Kirkby, K.C. & Himmerich, H. (2012). The influence of cytokines on wakefulness regulation: clinical relevance, mechanisms and methodological problems. *Psychiatria Danubina*, *24*, 112–126.
- Yang, L., Zhang, Z., Sun, D., Xu, Z., Zhang, X. & Li, L. (2010). The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression. *Journal of Neurology Research*, *32*, 340–346.
- Yoshimura, R., Hori, H., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nakano, W., Ueda, N. & Nakamura, J. (2009). Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *33*, 722–726.

4.2. Publikation 2: Cytokine levels in depressed and nondepressed subjects, and moderating effects of obesity

Journal of Psychiatric Research 55 (2014) 29–34



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychires



Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity



Frank M. Schmidt^{a,*}, Nicole Lichtblau^{a,b,1}, Juliane Minkwitz^{a,c}, Tobias Chittka^{a,c}, Julia Thormann^{a,c}, Kenneth C. Kirkby^d, Christian Sander^a, Roland Mergl^a, Mathias Faßhauer^c, Michael Stummvoll^c, Lesca M. Holdt^e, Daniel Teupser^e, Ulrich Hegerl^a, Hubertus Himmerich^{a,c}

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Leipzig, Semmelweisstr. 10, D-04103 Leipzig, Germany

^bHospital for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Disorders Zschadraß, Zschadraß, Germany

^cLeipzig University Medical Center, IFB Adiposity Diseases, Leipzig, Germany

^dDepartment of Psychiatry, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia

^eInstitute of Laboratory Medicine, University Hospital Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

ARTICLE INFO

Article history:
Received 2 December 2013
Received in revised form
27 March 2014
Accepted 25 April 2014

Keywords:
Cytokines
Inflammation
Major depressive disorder
Obesity

ABSTRACT

In major depressive disorder, changes in cytokine levels have been reported to play a role in pathogenesis. Therefore, we sought to investigate a broad range of cytokines in depression. We compared serum levels of interleukin (IL)-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interferon (INF)- γ and tumor necrosis factor (TNF)- α in 64 subjects with current depression and 206 non-depressed subjects.

Depressed patients had higher levels of IL-2, IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, INF- γ and TNF- α , compared to non-depressed subjects. Splitting groups into non-obese (BMI < 30) and obese (BMI \geq 30), the non-obese depressed patients ($n = 40$) showed elevated IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, INF- γ and TNF- α levels compared to non-obese and non-depressed subjects ($n = 85$). The obese and depressed patients ($n = 24$) showed elevated levels of IL-5, IL-12 and INF- γ compared to obese but not depressed subjects ($n = 121$). Levels of several cytokines were found to be associated with physical activity, employment status and presence of daily naps.

The results support over-expression of pro-inflammatory cytokines in depression and extend the range of cytokines potentially associated with depression to include GM-CSF, IL-5 and IL-13. Changes in these cytokines may contribute to co-morbidity between depression and allergic and asthmatic diseases. The results also suggest inflammatory processes associated with obesity, and support an interaction between cytokine serum concentrations and behavioral aspects of both obesity and depression.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In recent years, growing evidence supports the view that the immune system is implicated in the pathogenesis of depressive disorders, in both development and perpetuation of illness. Elevations of the pro-inflammatory cytokines interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) have been reported in depressive disorders, with differences in levels between suicidal and non-suicidal presentations, and between first and recurrent

episodes, and associations between cytokine levels, depressive symptoms and therapeutic response (for an overview see Lichtblau et al., 2013). The findings in depression have led to the 'cytokine hypothesis of depression' in which raised secretion of pro-inflammatory cytokines is held to increase the risk of developing depression (Maes et al., 2009).

Several reported molecular mechanisms may contribute to cytokine involvement in the pathogenesis of depression. Firstly, cytokines stimulate the activity of indolamine-2,3-dioxygenase (IDO), an enzyme metabolizing tryptophan to kynurenine. Tryptophan is a precursor molecule for serotonin and melatonin. Hence IDO stimulation may cause reduced synthesis of these transmitters and increased synthesis of the potent neurotoxic metabolites kynurenine and quinolinic acid (Müller and Schwarz, 2007).

* Corresponding author. Tel.: +493419718963; fax: +493419724304.
E-mail address: Frank.Schmidt2@medizin.uni-leipzig.de (F.M. Schmidt).
¹ Both authors contributed equally to this work.

Secondly, cytokines trigger up-regulation of serotonin reuptake transporters by increasing gene expression, potentially leading to more rapid reuptake of serotonin from the synaptic cleft (Malynn et al., 2013; Zhu et al., 2006). Thirdly, cytokines may contribute to dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical (HPA) axis in depression (Holsboer, 2000; Swaab et al., 2005) by a state-dependent effect on the secretion of adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisol (Himmerich et al., 2006; Besedovsky et al., 1991; Ericsson et al., 1994).

Reports of elevated cytokines in depression have been replicated for IL-2, interferon- γ (INF- γ) and TNF- α . Other cytokines, for which research in depression has been less conclusive to date, include IL-5, IL-13 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). IL-5 is secreted by macrophages and Type 2 helper T cells (Th2) and is involved in the activation of eosinophil granulocytes. IL-5 was associated with the likelihood of scoring for depressive symptoms in a community-based sample (Elomaa et al., 2012) whereas serum levels in a depressed group were not elevated (Simon et al., 2008). Levels of IL-13, a cytokine with both pro- and anti-inflammatory properties and closely linked to IL-4, were variously elevated (Hernández et al., 2008) or unaltered in depression (Hallberg et al., 2010; Simon et al., 2008). In the sole study investigating levels of GM-CSF, a stimulating factor for the differentiation of stem cells into granulocytes or monocytes, elevations were found in depressed subjects (Simon et al., 2008).

Besides the classification of cytokines into pro- and anti-inflammatory cytokines, these immunological signaling molecules can also be ascribed to Th1 or Th2 cells. Th1 cells produce, for example, INF- γ and IL-2, which elicit macrophage activation and delayed-type hypersensitivity (DTH) reactions, whereas Th2 cells secrete IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, and IL-13, which act as growth and differentiation factors for B cells, eosinophils, and mast cells, as well as inhibiting several macrophage functions (D'Elia and Del Prete, 1998).

By determining serum levels of the cytokines IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, GM-CSF, INF- γ and TNF- α in depressed compared to non-depressed subjects, we aimed to investigate a broad range of cytokines derived from several immune cell lines (Th1, Th2, macrophages, granulocytes), with anti- and pro-inflammatory properties, and including cytokines little investigated to date in depressive disorders. We hypothesized levels of the pro-inflammatory cytokines IL-2, IL-12, IL-13, GM-CSF, INF- γ and TNF- α to be elevated in depressed compared to non-depressed subjects. We further assessed the moderating effect of obesity on cytokine levels in these two.

2. Methods

2.1. Participants

The 270 participants comprised: 33 non-obese depressed and 4 obese-depressed patients from the Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Leipzig; 125 obese non-depressed and 20 obese depressed patients from the outpatient clinic of the Integrated Research and Treatment Center for Adiposity Diseases Leipzig (IFB); and 88 community volunteers recruited via announcements (intranet, internet, local newspapers), comprising 81 non-obese non-depressed, and 7 non-obese depressed, the latter detected on clinical evaluation for the study. Thus in the pooled sample, on the primary variable of mood there were 64 depressed and 206 non-depressed participants, of whom 24 and 125 respectively were obese. Evaluation of inclusion and exclusion criteria was performed in two stages. First, potential subjects were contacted via phone and asked to participate in telephone screening comprising socio-demographic data,

screening for somatic disorders and a checklist of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) (Witcher et al., 1997). Eligible community subjects as well as the patients treated at the clinics were then invited to the study center, where exclusion criteria were assessed in more detail. In cases of positive SCID-screening or known diagnosis of depression, the SCID-I was performed. Further, assessments for current and past history of physical and mental health problems, and laboratory investigations for current inflammation, were performed. Exclusion criteria were other DSM-IV Axis I disorders, use of illegal drugs, alcohol abuse within the past 6 months, a history of head injury with loss of consciousness exceeding 1 h, acute or chronic infection, and major somatic disorders. Patients with diagnosed sleep apnea or obesity hypoventilation syndrome were also excluded. A Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17; Hamilton, 1960) was performed in depressed participants and a Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck et al., 1996) was obtained in all participants. Changes in weight and appetite as well as sleep changes were recorded based on self-rated BDI-II item scores. Patients were free of any psychoactive medication for at least 7 days prior to the examination. Allocation to obese and non-obese groups was by BMI (obese BMI ≥ 30 , non-obese BMI < 30 ; in accordance with ICD-10 criteria (WHO, 2008)). All participants were aged 18–70 years. Written informed consent was obtained from all participants, the study was approved by Leipzig University Ethics Committee (#015-10-18012009).

2.2. Blood handling and cytokine measurement

After blood drawing, serum probes were immediately centrifuged at 3000 rpm for 10 min. The supernatant was aliquoted and stored in non-absorbing polypropylene tubes of 300 μ l. Probes were shock-frozen in liquid N₂ and stored in freezers at -80 °C until further measurement. Cytokines were measured at the Institute of Laboratory Medicine of the University Hospital of the Ludwig-Maximilian-University Munich using the Bio-Plex Pro™ human cytokine Th1/Th2 immunoassay from Bio Rad, Germany, a 96-well kit that includes coupled magnetic beads and detection antibodies. This multiplex assay detects IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, GM-CSF, INF- γ and TNF- α .

2.3. Actigraphy

A subsample of participants agreed to perform a 1-week actigraphy recording, using the SenseWear Pro 3 actigraph (BodyMedia Inc.; Pittsburgh, Pennsylvania), attached to upper right arm, which can record a variety of parameters including 2-axis body acceleration, skin temperature, heat flux and galvanic skin response. Actigraphy was performed between the telephone screening and assessment day or commenced on the assessment day. Subjects completed a sleep and activity protocol throughout the recording period. Actigraphy data was initially analyzed using SenseWear Professional Software Version 6.1 (BodyMedia Inc.), calculating several secondary variables (e.g. number of steps) for each 1-min epoch and determining whether the subject was laying down or sleeping at each epoch. All raw data and secondary parameters were imported into a custom Excel template with Visual Basic for Applications (VBA) macros (Microsoft) in order to compute additional sleep and activity variables and to customize the analysis windows according to information about sleep-wake-periods from the protocol. Thus, "days" were not fixed between 0:00 a.m. and 11:59 p.m. but were set from mid-sleep time (day 1) to mid-sleep-time (day 2). Night sleep period was determined and excluded from daytime activity analyses. Number of steps was used as given by the SenseWear Professional software. Naps during the

waking period were defined as at least five consecutive minutes of sleep. Shorter periods of sleep during the waking period were only taken into account, if within 5 min either side of another nap, or when they occurred within a laying down period during which another nap was detected. Only days with a minimum recording duration of 20 h and maximum off-wrist duration of 10% of the waking period were included. For each subject, data from the day before the assessment was used if available. If not, data from the day after the assessment was included.

2.4. Statistics

Differences between the two groups on socio-demographic variables were assessed with *t*-tests for independent samples (age, BMI), Mann–Whitney *U*-test (BDI-II total scores) and χ^2 -tests (gender and smoking) (see Table 1). Lilliefors test of Gaussian distribution revealed non-Gaussian distribution of all cytokine levels (all *p* < 0.05). To assess significant differences in mean BMI and in distribution of smokers between the depressed and non-depressed subjects as well as the literature pointing on an influence of these variables on cytokine levels, a Generalized Linear Model was applied to examine main effects with group (depressed vs. non-depressed) as independent variable, BMI, gender and smoking as covariates, and each cytokine as a dependent variable. This model was also applied in analyses within the sub-group split by the BMI criterion. For correlational analyses of cytokines with age, BMI and BDI-II scores, Spearman's rank correlation coefficients were performed. For actigraphy analyses, a median split was performed on number of steps; for naps subjects were grouped into those that did nap vs. those that did not nap during the day. Groups were compared using the Mann–Whitney-*U*-Test. The level of significance was set at *p* < 0.05 for all analyses.

3. Results

Socio-demographic data for the 64 un-medicated depressed subjects and 206 non-depressed subjects are depicted in Table 1.

In the total sample (*n* = 270), serum levels of IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, INF- γ and TNF- α were significantly elevated in depressed compared to non-depressed subjects (see Table 2). In the non-obese sample (*n* = 125), serum levels of IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, INF- γ , and TNF- α were significantly increased in non-obese depressed subjects compared to non-obese non-depressed

subjects. Within the obese sample (*n* = 145), levels of IL-5, IL-12 and INF- γ were significantly elevated in obese depressed compared to obese non-depressed groups.

In contrast, there were no significant differences between depressed and non-depressed subjects for IL-2, IL-4 and IL-10 in the total sample, IL-2, IL-4 and IL-10 within the non-obese subgroup, and for IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, GM-CSF and TNF- α within the obese subjects (see Table 2).

In the total group, BMI showed weak significant correlations with IL-5 ($\rho = 0.172, p = 0.005$), IL-10 ($\rho = 0.198, p = 0.001$) and IL-13 ($\rho = 0.135, p = 0.026$). Age weakly correlated with IL-4 ($\rho = 0.149, p = 0.014$), IL-5 ($\rho = 0.151, p = 0.013$), IL-13 ($\rho = 0.131, p = 0.031$), GM-CSF ($\rho = 0.138, p = 0.023$), INF- γ ($\rho = 0.120, p = 0.049$) and TNF- α ($\rho = 0.161, p = 0.008$). In the depressed subjects, cytokines did not significantly correlate with BDI-II or HAMD-17 sum scores. Cytokines levels did not differ between depressed subjects with hypersomnia (*n* = 20), hyposomnia (*n* = 37) or no changes in sleep patterns (*n* = 7). Neither did cytokine levels vary significantly between depressed subjects with increased appetite and weight gain (*n* = 14), loss of appetite and weight (*n* = 32), and no change in appetite and weight (*n* = 18). There were no significant correlations between cytokine levels and age at onset, duration of illness in years or duration of current episode in weeks. Cytokine levels did not differ significantly between patients with first vs. recurrent depressive episodes, nor between in- and outpatients.

Comparison of cytokine concentrations between subjects with low activity (*n* = 71, <8400 steps/day) and high activity (*n* = 74, >8400 steps/day) showed significant elevations in IL-2, IL-4, IL-5, INF- γ and TNF- α in subjects with low physical activity whereas IL-10 was elevated in the high physical activity group. Subjects with daytime naps (*n* = 50) showed significantly elevated levels of IL-4, GM-CSF and TNF- α compared to subjects without daytime naps (*n* = 95). Cytokine concentrations did not differ between subjects with low (<6:00; *n* = 77) compared to subjects with high (>6:00; *n* = 68) sleep duration. Separating subjects according to state of employment into employed (including employed, students, trainees, homemaker; *n* = 181) vs. unemployed (including unemployed, retirees, long-term illness; *n* = 83) revealed significant elevations of IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 and TNF- α in the unemployed group (for all see Table 3).

4. Discussion

Our comparison of serum levels of nine different cytokines in 64 depressed and 206 non-depressed subjects showed significant elevation of IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, INF- γ and TNF- α in the depressed subjects. In the analysis of obese and non-obese subgroups, non-obese depressed had higher serum levels of IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, INF- γ and TNF- α compared to non-obese non-depressed. Within the obese, levels of IL-5, IL-12 and INF- γ were significantly elevated in obese depressed subjects. Further, we identified additional factors influencing cytokine levels: significantly elevated levels of IL-2, IL-4, IL-5, INF- γ and TNF- α and reduced levels of IL-10 were associated with low physical activity, elevated levels of IL-2, IL-4, GM-CSF and TNF- α were present in subjects with daily naps and significantly elevated levels of IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 and TNF- α were found in unemployed and retired participants.

These findings of over-expression of pro-inflammatory cytokines in depression support the concept of up-regulation of inflammatory mediators in the pathogenesis of depression. Further to previous reports of elevated IL-2, IL-12, INF- γ and TNF- α in depression (Dowlati et al., 2010; Lichtblau et al., 2013; Himmerich et al., 2008), our findings extend the range of cytokines involved

Table 1
Sociodemographic profile by group.

	Depressed subjects (n = 64)	Non-depressed subjects (n = 206)	Test statistics
Age [years] (mean \pm SD) ^a	39.09 (\pm 12.86)	37.73 (\pm 12.97)	n.s.
Gender (m/f) ^b	32/32	75/131	n.s.
BMI [kg/m ²] (mean \pm SD) ^a	29.81 (\pm 9.53)	36.08 (\pm 11.95)	<i>p</i> < 0.001
Smoker (y/n) ^b	22/42	45/161	<i>p</i> < 0.05
BDI-II score (mean \pm SD) ^c	26.86 (\pm 11.80)	8.14 (\pm 8.17)	<i>p</i> < 0.0001
HAMD-17 score (mean \pm SD)	17.35 (\pm 6.73)	NA	
Age at disease onset [years] (mean \pm SD)	30.5 (\pm 14.59)	NA	
Duration of illness [years] (mean \pm SD)	8.05 (\pm 13.32)	NA	
Number of episodes [number]	1.89 (\pm 1.55)	NA	
Duration of current episode [weeks]	16.32 (\pm 14.09)	NA	

^a – *t*-tests.
^b – χ^2 -tests.
^c – Mann–Whitney-*U*-test.

Table 2
Comparisons of cytokine levels between depressed and non-depressed groups.

	Depressed subjects (I) (n = 64)	Non-depressed subjects (II) (n = 206)	Non-obese depressed subjects (III) (n = 40)	Non-obese non-depressed subjects (IV) (n = 85)	Obese depressed subjects (V) (n = 24)	Obese non-depressed subjects (VI) (n = 121)	Test statistics I vs. II	Test statistics III vs. IV	Test statistics V vs. VI
IL-2 [pg/ml] (mean ± SD)	13.56 ± 50.24	7.01 ± 9.49	18.34 ± 63.15	5.45 ± 5.31	5.60 ± 6.80	8.11 ± 11.45	n.s.	n.s.	n.s.
IL-4 [pg/ml] (mean ± SD)	4.17 ± 3.00	3.86 ± 2.31	4.50 ± 3.47	3.68 ± 2.01	3.63 ± 1.95	3.98 ± 2.50	n.s.	n.s.	n.s.
IL-5 [pg/ml] (mean ± SD)	5.45 ± 4.27	2.91 ± 2.15	5.99 ± 4.86	2.23 ± 1.92	4.55 ± 2.94	3.38 ± 2.18	p < 0.000001	p < 0.0001	p < 0.05
IL-10 [pg/ml] (mean ± SD)	4.83 ± 5.53	6.56 ± 27.05	4.91 ± 4.15	8.11 ± 40.03	4.68 ± 7.37	5.48 ± 11.23	n.s.	n.s.	n.s.
IL-12 [pg/ml] (mean ± SD)	31.67 ± 26.86	11.69 ± 16.49	34.43 ± 29.65	10.28 ± 21.29	27.07 ± 21.22	12.68 ± 12.04	p < 0.000001	p < 0.0001	p < 0.000001
IL-13 [pg/ml] (mean ± SD)	8.89 ± 8.18	5.72 ± 6.24	9.47 ± 9.00	5.16 ± 7.26	7.93 ± 6.66	6.12 ± 5.41	p = 0.001	p < 0.05	n.s.
GM-CSF [pg/ml] (mean ± SD)	60.12 ± 110.08	34.04 ± 19.23	71.66 ± 137.18	31.20 ± 16.94	40.90 ± 25.72	36.03 ± 20.52	p = 0.002	p < 0.01	n.s.
INF-γ [pg/ml] (mean ± SD)	350.56 ± 340.81	127.49 ± 94.61	410.40 ± 405.86	108.32 ± 56.82	250.81 ± 149.14	140.96 ± 112.19	p < 0.000001	p < 0.000001	p < 0.00001
TNF-α [pg/ml] (mean ± SD)	50.35 ± 78.01	33.80 ± 46.17	58.68 ± 96.66	26.45 ± 14.51	36.48 ± 22.40	38.96 ± 58.55	p < 0.05	p < 0.01	n.s.

Table 3
Cytokine concentrations between groups split according to employment status, physical activity, daytime naps and sleep duration.

	Employed		Unemployed		Mann-Whitney U-Test		High activity (≥8400 steps/day)		Mann-Whitney U-Test		No daytime naps		Mann-Whitney U-Test		Short night sleep (<6:00)		Mann-Whitney U-Test		Long night sleep (≥6:00)		Mann-Whitney U-Test	
	(N = 181)	(N = 83)	(N = 83)	(N = 83)	(N = 71)	(N = 71)	(N = 74)	(N = 95)	(N = 50)	(N = 68)	(N = 77)	(N = 68)	(N = 77)	(N = 68)	(N = 77)	(N = 68)	(N = 77)	(N = 68)	(N = 77)	(N = 68)	(N = 77)	(N = 68)
IL-2 [pg/ml] (mean ± SD)	8.56 ± 30.66	8.89 ± 11.08	0.083	13.42 ± 47.90	5.50 ± 8.95	< 0.05	6.28 ± 9.83	15.27 ± 56.61	< 0.05	7.22 ± 10.29	11.82 ± 48.86	< 0.05	0.989									
IL-4 [pg/ml] (mean ± SD)	3.80 ± 2.36	4.30 ± 2.77	0.137	4.26 ± 2.65	3.28 ± 1.82	< 0.05	3.55 ± 2.36	4.16 ± 2.18	< 0.05	3.70 ± 2.47	3.82 ± 2.13	< 0.05	0.362									
IL-5 [pg/ml] (mean ± SD)	3.30 ± 2.86	4.05 ± 3.29	< 0.05	3.15 ± 2.17	2.45 ± 1.88	< 0.05	2.64 ± 2.01	3.08 ± 2.12	< 0.05	2.90 ± 2.22	2.67 ± 1.86	< 0.05	0.718									
IL-10 [pg/ml] (mean ± SD)	4.17 ± 8.13	10.76 ± 40.97	< 0.01	6.48 ± 14.21	8.60 ± 42.87	< 0.01	5.89 ± 15.67	10.75 ± 50.43	< 0.01	6.57 ± 17.09	8.69 ± 43.39	< 0.01	0.809									
IL-12 [pg/ml] (mean ± SD)	14.79 ± 18.65	20.67 ± 25.99	< 0.01	15.30 (21.60)	13.79 ± 25.98	0.068	13.01 ± 16.86	17.41 ± 33.41	0.292	14.22 ± 17.82	14.87 ± 29.39	0.651	0.651									
IL-13 [pg/ml] (mean ± SD)	5.85 ± 5.81	8.05 ± 8.72	< 0.05	6.17 ± 6.34	5.41 ± 7.60	0.129	5.66 ± 7.31	6.01 ± 6.42	0.157	5.93 ± 7.00	5.61 ± 7.03	0.953	0.953									
GM-CSF [pg/ml] (mean ± SD)	40.54 ± 66.64	40.56 ± 29.40	0.210	47.83 ± 102.80	30.50 ± 17.31	0.067	31.85 ± 20.42	52.56 ± 121.15	< 0.05	33.17 ± 20.18	45.58 ± 104.81	< 0.05	0.742									
INF-γ [pg/ml] (mean ± SD)	178.77 ± 226.29	188.56 ± 167.67	0.113	180.38 ± 285.53	133.48 ± 143.63	< 0.01	136.93 ± 126.31	193.53 ± 340.70	0.136	135.05 ± 86.88	180.67 ± 314.90	0.984	0.984									
TNF-α [pg/ml] (mean ± SD)	36.44 ± 62.03	41.54 ± 41.01	< 0.05	43.19 ± 76.25	34.38 ± 68.03	< 0.01	32.40 ± 58.52	50.65 ± 92.01	< 0.05	34.11 ± 37.43	43.87 ± 97.56	< 0.05	0.772									

in depression to include elevation of GM-CSF and the Th2 effector-cytokines IL-5 and IL-13, inflammatory mediators for which limited data with some heterogeneous findings exist (Simon et al., 2008; Hallberg et al., 2010; Hernández et al., 2008).

IL-5 acts pro-inflammatory by stimulating synthesis of eosinophil and basophil granulocytes (Takatsu, 2011). However, the mechanism linking IL-5 and depression is unclear. Reduced serotonin (5-HT) and norepinephrine are hypothesized to be biological correlates of depression (Kern et al., 2012). Both serotonin (Müller et al., 2009) and norepinephrine (Agarwal and Marshall, 2000) have been reported to increase IL-5 secretion. Together, these findings would predict decreased IL-5 in depression, rather than the observed increase. On the other hand, IL-5 is important in allergic reactions and asthma, medical conditions highly associated with depression and stress (Di Marco et al., 2011). Experimentally induced allergy leads to overexpression of IL-5 in the brain as well as to depressive symptoms (Tonelli et al., 2006, 2008). Therefore, IL-5 may function as a mediator in the pathway from inflammation to depressive symptoms upstream of the changes in neurotransmitter metabolism of depressive patients. IL-5 activates several interesting signaling pathways including the Ras GTPase-extra-cellular signal-regulated kinase (Ras-ERK) pathway (Yoshimura, 2009). The Ras-ERK pathway regulates neural stem cell function and specific brain structures (Phoenix and Temple, 2010). In mice, hyperactivity of this pathway causes deficits in synaptic plasticity and hippocampus-related learning that may play a role in depression (Denayer et al., 2008). Therefore, the decreased neuronal plasticity observed in depression may be related to impaired IL-5-regulation.

IL-13, closely related to IL-4, also has pro- and anti-inflammatory features by inducing the proliferation of human B cells and immunoglobulin switching on the one hand, and down-modulating macrophage activity, suppressing nitric oxide release and the secretion of pro-inflammatory cytokines like TNF- α on the other (Van Dyken and Locksley, 2013). Thus, it has been hypothesized to contribute to oxidative damage and apoptosis in the brain of depressed patients. Consistent with this, gene expression of IL-13 and IL-5 *inter alia* are elevated post mortem in the prefrontal cortex of depressed subjects (Shelton et al., 2011). Previous non-significant findings for IL-5 (Simon et al., 2008; Hallberg et al., 2010) and IL-13 (Simon et al., 2008) might be due to smaller group sizes or not controlling for confounds of smoking or BMI.

GM-CSF is an immune-modulating cytokine stimulating the differentiation of stem cells into leukocytes and monocytes in bone marrow and thereby potentiating levels of macrophages and related cytokines in inflammatory processes (Broughton et al., 2012). GM-CSF has also been suggested to play a role in the progression of multiple sclerosis (MS). Administration of GM-CSF in mice exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis, and GM-CSF factor recruits peripheral dendritic cells exhibiting pro-inflammatory functions (Hesse et al., 2010). Our finding of raised GM-CSF may indicate a pathophysiological role of GM-CSF in the strong association between MS and depression (Schumann et al., 2012).

Taken together, our findings of elevated serum levels of IL-5, IL-13 and GM-CSF in depressed patients point to possible involvement of these cytokines in the nexus between allergic diseases and MS with depression. Also to pathophysiological mechanisms with respect to oxidative damage, apoptosis, and deficits in synaptic plasticity and hippocampus-related learning in depressed patients. Further to studies suggesting a shift in Th1/Th2 immune balance toward Th1 in depression (Gabbay et al., 2009), our data provide evidence that Th2 cytokines are also elevated in depressive disorders.

With respect to obesity, defined as BMI of 30 and above, fewer cytokines were elevated in obese than in non-obese depressed

subjects. In obesity, the expansion of the white adipose tissue (WAT) leads to a number of inflammatory processes. These include increased immigration and differentiation of macrophages in the WAT, increased secretion of pro-inflammatory cytokines and lowered synthesis of anti-inflammatory peptides by adipocytes and macrophages within the WAT, and increased stimulation of hepatic synthesis of cytokines and acute-phase proteins (Tateya et al., 2013; Kwon and Pessin, 2013; Han and Levings, 2013). It may therefore be argued that up-regulation of cytokine levels in obese subjects occurs independently of mental status and may superimpose on alterations in cytokine levels that accompany depression per se. Further, the influence of day-time napping, lower physical activity and higher rates of unemployment, all factors more frequently observed in both obese and depressed subjects, could also account for elevations of a broad range of cytokines in these groups of patients. Though being generally more prevalent in depressed and obese subjects and therefore potentially contributing to group differences, these findings are consistent with the current literature; because it is already known that physical activity influences cytokines (Bergmann, 2013) and that cytokines are associated with daytime sleepiness (Weschenfelder et al., 2012). However, the influence of employment status and participation in work on the immune system would appear to be a novel and promising field of immunological research. Several other psychosocial variables could have additionally been assessed and controlled for. One important parameter is stress, because acute stress, restraint stress and social isolation have all been reported to modulate cytokine levels in humans as well as in animals (Himmerich et al., 2013; Krügel et al., 2014). Therefore, these parameters – activity, daytime naps, employment, acute and chronic stress – should be taken into account as possible mediating variables in further studies.

A number of limitations have to be considered when interpreting our results: Though not receiving psychoactive substances, not all subjects were free from medication that may have a potential influence on cytokine levels. However, subjects receiving medication with a distinct influence on inflammation, immune response and cytokine levels, e.g. prednisolone, were excluded. Further, the groups differed regarding smoking status and BMI, and trended for gender differences within the total group comparison. By integrating these factors into the calculations as control variables we attempted to subtract out these differences. However, an influence on our results may not fully be ruled out. Since BMI was higher in the non-depressed group and was previously reported to positively correlate with cytokine levels, we believe that this difference does not account for the group differences observed. Thirdly, group sizes differed and the rather small number of subjects within the obese subgroups may have led to type-II errors that may potentially account for the missing group differences there.

In conclusion, during depressive episodes a broad range of cytokines appear to be up-regulated, including the less established candidates IL-5, IL-13 and GM-CSF as identified in this study. Obesity which often co-occurs with depression may be a confounder, as may physical activity, state of employment and daily naps. Cytokines are putative biomarkers in major depressive disorder and in depressive subtypes like atypical depression, characterized by hyperphagia and weight gain. However, further studies will be required to evaluate whether raised cytokine levels are trait or state markers, whether they are really independent of other mediating factors such as adiposity and whether they normalize during successful antidepressant therapy. Moreover, one could speculate whether these cytokines may also serve as novel drug targets in the treatment of depression. However, these questions are too far-reaching to be answered on the basis of our data.

Contributors

Frank Schmidt, Nicole Lichtblau, Mathias Faßhauer, Michael Stummvoll, Ulrich Hegerl and Hubertus Himmerich designed the study. Mathias Faßhauer, Michael Stummvoll, Juliane Minkwitz, Tobias Chittka and Julia Thormann recruited the participants. Frank Schmidt, Christian Sander and Roland Mergl performed the statistical analyses. Lesca M. Holdt and Daniel Teupser performed the laboratory analyses. Kenneth C. Kirkby edited the manuscript. All authors had decisive part in drafting the manuscript.

Role of the funding source

The Claussen-Simon-Foundation did not have any influence on study design, collection, analysis and interpretation of data, writing of the report or in the decision to submit the paper for publication. The BMBF did not have any influence on study design, collection, analysis and interpretation of data, writing of the report or in the decision to submit the paper for publication.

Conflict of interest

Prof. Himmerich received speaker honoraria from AstraZeneca, Lilly and Servier, consulting fees from Bristol-Myers Squibb, and chemical substances for study support from AstraZeneca, Novartis and Wyeth. Within the last three years, Prof. Hegerl was an advisory board member for Lilly, Lundbeck, Takeda Pharmaceuticals and Otsuka Pharma; a consultant for Nycomed; and a speaker for Bristol-Myers Squibb, Medice Arzneimittel and Roche Pharma. All other authors report no conflict of interest.

Acknowledgment

This work was supported by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany, FKZ: 01E01001. We thank Wolfgang Wilfert for technical support.

References

Agarwal SK, Marshall Jr GD. Beta-adrenergic modulation of human type-1/type-2 cytokine balance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000;105:91–8.

Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II, Beck depression inventory: manual. 2nd ed. Boston: Harcourt Brace; 1996.

Besedovsky HO, del Rey A, Klusman I, Furukawa H, Monge Arditi G, Kabiersch A. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1991;40:613–8.

Bergman D. The endocrinology of exercise. *Internal and Emergency Medicine* 2013;1(8 Suppl.):17–21.

Broughton SE, Dhagat U, Hercus TR, Nero TL, Grimbaldeston MA, Bonder CS, et al. The GM-CSF/IL-3/IL-5 cytokine receptor family: from ligand recognition to initiation of signaling. *Immunological Reviews* 2012;250:277–302.

D'Elia M, Del Prete G. Cytokine production Th1/Th2 balance in human disease. *Transplantation Proceedings* 1999;30:2373–7.

Denayer E, Ahmed T, Brems H, Van Woerden G, Borgesius NZ, Callaerts-Vegh Z, et al. Spred1 is required for synaptic plasticity and hippocampus-dependent learning. *The Journal of Neuroscience* 2008;28:14443–9.

Di Marco F, Santus P, Centanni S. Anxiety and depression in asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011;17:39–44.

Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry* 2010;67:446–57.

Elomaa AP, Niskanen L, Herzog KH, Vinamäki H, Hintikka J, Koivumaa-Honkanen H, et al. Elevated levels of serum IL-5 are associated with an increased likelihood of major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2012;12:2.

Ericsson A, Kovacs KJ, Sawchenko PE. A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *The Journal of Neuroscience* 1994;14:897–913.

Galbay V, Klein RG, Alonso CM, Babb JS, Nishawala M, De Jesus G, et al. Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2009;115:177–82.

Hallberg L, Janelidze S, Engstrom G, Wisén AG, Westrin A, Brundin L. Exercise-induced release of cytokines in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2010;126:262–7.

Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960;23:56–62.

Han JM, Levings MK. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *Journal of Immunology* 2013;191:527–32.

Hernández ME, Mendieta D, Martínez-Fong D, Loria F, Moreno J, Estrada I, et al. Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2008;18:917–24.

Heske L, Vincenzetti C, Heikenwalder M, Prinz M, Reith W, Fontana A, et al. Induction of inhibitory central nervous system-derived and stimulatory blood-derived dendritic cells suggests a dual role for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in central nervous system inflammation. *Brain* 2010;133:1637–54.

Himmerich H, Fischer J, Bauer K, Kirkby KC, Sack U, Krügel U. Stress-induced cytokine changes in rats. *European Cytokine Network* 2013;24:97–103.

Himmerich H, Binder EB, Künzel HE, Schuld A, Lucae S, Uhr M, et al. Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis. *Biological Psychiatry* 2006;60:882–8.

Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, et al. Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *European Psychiatry* 2008;23:421–9.

Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:477–501.

Kern N, Sheldrick AJ, Schmidt FM, Minkwitz J. Neurobiology of depression and novel antidepressant drug targets. *Current Pharmaceutical Design* 2012;18:5791–801.

Krügel U, Fischer J, Bauer K, Sack U, Himmerich H. The impact of social isolation on immunological parameters in rats. *Archives of Toxicology* 2014;88:853–5.

Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology* 2013;4:71.

Lichtblau N, Schmidt FM, Schumann R, Kirkby KC, Himmerich H. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *International Review of Psychiatry* 2013;25:592–603.

Maes M, Yimya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic Brain Disease* 2009;24:27–53.

Malynn S, Campos-Torres A, Moynagh P, Haase J. The pro-inflammatory cytokine TNF- α regulates the activity and expression of the serotonin transporter (SERT) in astrocytes. *Neurochemical Research* 2013;38:694–704.

Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular Psychiatry* 2007;12:988–1000.

Müller T, Dürk T, Blumenthal B, Grimm M, Cicko S, Panther E, et al. 5-Hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and t-Cell priming capacity of dendritic cells in vitro and in vivo. *PLoS One* 2009;4:e6453.

Phoenix TN, Temple S. Spred1, a negative regulator of Ras-MAPK-ERK, is enriched in CNS germinal zones, dampens NSC proliferation, and maintains ventricular zone structure. *Genes & Development* 2010;24:45–56.

Schumann R, Adamaszek M, Sommer N, Kirkby KC. Stress, depression and antidepressant treatment options in patients suffering from multiple sclerosis. *Current Pharmaceutical Design* 2012;18:5837–45.

Shelton RC, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Reddy R, Aschner M, Lewis DA, et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Molecular Psychiatry* 2011;16:751–62.

Simon NM, McNamara K, Chow CW, Maser RS, Papakostas GI, Pollack MH, et al. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2008;18:230–3.

Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews* 2005;4:141–94.

Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proceedings of the Japan Academy – Series B: Physical & Biological Sciences* 2011;87:463–85.

Tateya S, Kim F, Tamori Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology* 2013;4:93.

Tonelli LH, Holmes A, Postolache TT. Intranasal immune challenge induces sex-dependent depressive-like behavior and cytokine expression in the brain. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1038–48.

Tonelli LH, Virk G, Joppy B, Postolache TT. Experimentally-induced allergy to tree pollen induces depressive-like behavior and mast cell activation in the brain of female rats. *Biological Psychiatry* 2006;59:15–2645.

Van Dyken SJ, Locksley RM. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annual Review of Immunology* 2013;31:317–43.

Weschenfelder J, Sander C, Kluge M, Kirkby KC, Himmerich H. The influence of cytokines on wakefulness regulation: clinical relevance, mechanisms and methodological problems. *Psychiatr Danub* 2012;24:112–26.

Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T. SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (Achse I und II) [Structured clinical interview for DSM-IV (axis I and II)]. Göttingen: Hogrefe; 1997.

World Health Organization. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth Revision, New York NY; 2008.

Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling by the SOCS and Spred family proteins. *The Keio Journal of Medicine* 2009;58:78–83.

Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2121–31.

5. Diskussion

Die in den Kapiteln 3 und 4.2 dargestellten Ergebnisse zeigen eine Überexpression proinflammatorischer Zytokine bei depressiven Störungen und stützen somit das Konzept einer Hochregulierung der Produktion inflammatorischer Mediatoren als möglicher Teil der Pathogenese depressiver Störungen. Allerdings lässt sich daraus noch keine Kausalität herleiten, ob die erhöhte Zytokinproduktion der Grund für die Depression oder die Depression der Grund für die erhöhte Zytokinproduktion ist. Zusätzlich zu bisherigen Berichten von Konzentrationserhöhungen von IL-2, IL-12, IFN- γ und TNF- α bei Depressionen (Dowlati et al., 2010; Lichtblau et al., 2013; Himmerich et al., 2008) bereichert unsere Studie das untersuchte Spektrum der Zytokine, die mit depressiven Störungen assoziiert sind, um GM-CSF und die TH2-Effektor-Zytokine IL-5 und IL-13. Zu diesen Zytokinen liegt aktuell nur eine begrenzte und heterogene Datenlage vor (Simon et al., 2008; Hallberg et al., 2010; Hernández et al., 2008).

Der Mechanismus, der IL-5 mit depressiven Störungen verbindet, ist noch unklar. Verminderte Serotonin- und Noradrenalin-Konzentrationen im synaptischen Spalt serotonerger und noradrenerger Neurone des ZNS werden als biologische Korrelate der Depression diskutiert (Kern et al., 2012). Es konnte gezeigt werden, dass IL-5 sowohl durch Serotonin (Müller et al., 2009) als auch durch Noradrenalin (Agarwal und Marshall, 2000) vermehrt freigesetzt wird. Diese Fakten berücksichtigend würde man nicht von einer IL-5-Erhöpfung bei Depressiven ausgehen. Andererseits spielt IL-5 eine wichtige Rolle bei allergischen und asthmatischen Erkrankungen, die hochgradig mit Depression und Stress assoziiert sind (Di Marco et al., 2011). Experimentell ausgelöste Allergien führen sowohl zu einer Überexpression von IL-5 im Gehirn als auch zu depressiven Symptomen (Tonelli et al., 2006, 2008). Hierbei könnte IL-5 infolge der Veränderungen im Neurotransmitterstoffwechsel depressiver Menschen als ein Mediator auf dem Weg von der Entzündung zur Depression fungieren. IL-5 aktiviert mehrere für Nervenzellen wichtige Signalwege einschließlich dem Ras-ERK-Weg (Yoshimura, 2009). Der Ras-ERK-Weg reguliert die Funktionen neuronaler Stammzellen und spezifischer Hirnstrukturen (Phoenix und Temple, 2010). Bei Mäusen verursacht eine Hyperaktivität dieser Signalwege Defizite in der synaptischen Plastizität und dem Hippocampus-assoziierten Lernen, was eine Rolle bei Depressionen spielen könnte (Denayer et al., 2008). Die beobachtete verminderte Neuroplastizität bei Depression könnte folglich mit einer fehlerhaften IL-5-Regulation in Verbindung gebracht werden.

IL-13, welches nah verwandt mit IL-4 ist, hat sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Eigenschaften. Es bewirkt einerseits die Proliferation menschlicher B-Zellen und den Klassenwechsel der Immunglobuline von IgM zu IgG und IgE, andererseits eine Herabregulierung der Makrophagenaktivität und Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF- α , sowie eine verstärkte NO-Freisetzung (Van Dyken und Locksley, 2013). Daher wird es auch verdächtigt, zu oxidativen Schäden und Apoptose im Gehirn depressiver Individuen zu führen. Übereinstimmend hierzu fanden sich erhöhte Genexpression für IL-13 und IL-5 im präfrontalen Kortex in post mortem Untersuchungen bei depressiven Patienten (Shelton et al., 2011). Bisherige nicht-signifikante Ergebnisse für IL-5 (Simon et al., 2008; Hallberg et al., 2010) und IL-13 (Simon et al., 2008) könnten durch eine geringe Gruppengröße bedingt sein und dadurch, dass nicht extra nach BMI und Raucherstatus aufgeschlüsselt wurde.

GM-CSF ist ein immunmodulierendes Zytokin, welches die Differenzierung von Stammzellen in Leukozyten und Monozyten im Knochenmark stimuliert und damit die Konzentrationen von Makrophagen und dazugehörigen Zytokinen in Entzündungsprozessen erhöht (Broughton et al., 2012). GM-CSF steht auch unter dem Verdacht, eine Rolle im Voranschreiten der MS zu bewirken. Gibt man Mäusen GM-CSF, dann führt dies zu einer Exazerbation einer experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis, und GM-CSF rekrutiert periphere dendritische Zellen und erfüllt somit pro-inflammatorische Funktionen (Hesske et al., 2010). Unsere Befunde erhöhter GM-CSF-Konzentrationen könnte auf eine pathophysiologische Rolle von GM-CSF hinweisen, die die starke Assoziation von MS und Depression bedingt (Schumann et al., 2012). Will man Rückschlüsse von den Ergebnissen auf das Depressionsrisiko ziehen, muss man vorsichtig sein. Denn wenngleich GM-CSF sowohl bei Depressiven als auch bei MS-Kranken erhöht gefunden wird, heißt dies noch nicht, dass GM-CSF ursächlich zur Depression führt. Wahrscheinlich ist vielmehr, dass eine bestimmte Konstellation mehrerer Zytokine relevant ist, evtl. eine Konstellation von Zytokinen, die auf eine Mehrzahl involvierter Zellen und Systeme hindeutet und sie somit Ausdruck der Reaktionskaskade sind ohne exakten Rückschluss auf die Ursache der Reaktionskette zu liefern.

Unsere Befunde legen - wie auch die meisten publizierten Ergebnisse früherer Studien - nahe, dass Zytokine an einer depressiven Entwicklung beteiligt sein könnten. Bei allergischen und autoimmunen Erkrankungen sind durch die körperliche Grunderkrankung bestimmte Zytokinkonzentrationen so verändert, dass die Betroffenen möglicherweise vulnerabler für

Depressionen sind. Denn die erhöhten Konzentrationen von IL-5, IL-13 und GM-CSF bei Allergikern und MS-Erkrankten könnten im Gehirn durch oxidativen Stress zur Apoptose, zu verminderter synaptischer Plastizität und vermindertem Hippocampus-assoziiertes Lernen führen und somit eine Depression begünstigen. Entgegen Studien, die eine TH1-dominierte Immunantwort nahelegten (Gabbay et al., 2009), liefert unsere Studie einen Anhalt dafür, dass auch TH-2-Zytokine bei Depressiven erhöht sind.

Bei unseren Auswertungen fand sich auch, dass verglichen mit den normalgewichtigen Probanden bei den Adipösen insgesamt weniger Zytokine verändert waren, wenn man adipöse Depressive gegen adipöse Kontrollen verglichen hat. Bei der Adipositas kommt es zu einer Ausweitung des Anteils an weißem Fettgewebe (WAT, *white adipose tissue*). Im Fettgewebe können ebenfalls entzündliche Prozesse stattfinden. Dies umfasst Immigration und Differenzierung von Makrophagen in das WAT, erhöhte Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine und verminderte Synthese anti-inflammatorischer Peptide durch Adipozyten und Makrophagen im WAT, sowie erhöhte Stimulation der hepatischen Synthese von Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen (Tateya et al., 2013; Kwon und Pessin, 2013; Han und Levings, 2013). Bei Adipösen kann von einer allgemeinen Heraufregulierung der Zytokinfreisetzung unabhängig vom psychischen Zustand ausgegangen werden. Somit könnten die Zytokinveränderungen in Abhängigkeit von der Depressivität bei Adipösen dadurch überlagert worden sein.

Der Einfluss von Schlafereignissen im Tagesverlauf, verminderter körperlicher Aktivität und höherer Arbeitslosigkeit – alles Faktoren, die regelmäßig sowohl bei Depressiven als auch bei Adipösen gefunden werden – könnten ebenfalls erhöhte Konzentrationen vieler Zytokine bei diesen Gruppen erklären. Dadurch, dass sie allgemein prävalenter bei Adipösen und bei depressiven Personen sind und somit möglicherweise zu Gruppenunterschieden führen könnten, stimmen unsere Ergebnisse mit der bisherigen Literatur und Datenlage überein. Denn es ist bereits bekannt, dass körperliche Aktivität Einfluss auf Zytokine nimmt (Bergman, 2013) und dass eine erhöhte Zytokinproduktion mit vermehrter Tagesmüdigkeit assoziiert ist (Weschenfelder et al., 2012). Auch zum Zusammenhang von Immunsystem und Beschäftigungsstatus gibt es bereits Studien, wobei das untersuchte Zytokinspektrum aber noch sehr klein ist (Hintikka et al., 2009). Somit scheint der Einfluss des Beschäftigungsstatus und der Teilhabe am Arbeitsleben auf das Immunsystem ein neues und vielversprechendes Forschungsgebiet der Immunologie zu eröffnen. Weitere psychosoziale Variablen konnten erhoben und bei der Berechnung berücksichtigt werden. Ein wichtiger Parameter bspw. ist

Stress. Akuter Stress, verzögerter Stress und soziale Isolation konnten mit der Modulation von Zytokinkonzentrationen beim Menschen und auch im Tierexperiment in Verbindung gebracht werden (Himmerich et al., 2013; Krügel et al., 2014). Die Parameter körperliche Aktivität, Tagesschläfrigkeit, Beschäftigungsverhältnis, akuter und chronischer Stress sollten als mögliche Einflussfaktoren in künftigen Studien berücksichtigt werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss einiges berücksichtigt werden: Nicht alle Teilnehmer waren unmediziert. Sie nahmen zwar keine psychoaktiven Medikamente ein, aber v. a. viele der adipösen Patienten nahmen Medikamente gegen Bluthochdruck oder Hyperlipidämie, manche Frauen nahmen orale Kontrazeptiva. Für diese Medikamente ist ein möglicher Einfluss auf Zytokinkonzentrationen noch nicht hinreichend untersucht. Personen, die Medikamente erhielten, die bewiesenermaßen Einfluss auf das Immunsystem, Entzündungsprozesse und Zytokinkonzentrationen haben, wie bspw. Prednisolon, wurden von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren unterschieden sich die Gruppen bezüglich des BMI, des Raucherstatus und des Geschlechts in der Gesamtgruppe auf. Indem wir diese Faktoren als Kontrollvariablen in die Berechnungen integrierten, versuchten wir diese Unterschiede statistisch zu kontrollieren. Da der BMI in der Gruppe der nicht-depressiven Probanden höher war und der BMI positiv mit Zytokinkonzentrationen korreliert, ist davon auszugehen, dass diese Unterschiede nicht die beobachteten Gruppenunterschiede erklären.

Wir konnten keine Korrelationen von Zytokinen und einzelnen Depressionssymptomen wie nächtliche Schlafstörungen oder Appetitveränderungen finden. Auch ließen sich keine Unterschiede bezüglich Anzahl und Länge der Erkrankungsepisoden finden. Damit konnten wir die diesbezüglichen in Tabelle 3 beschriebenen Befunde aus bisher publizierten Studien nicht replizieren. Gründe hierfür könnten sein, dass die Gruppengrößen zu klein gewesen sind und dass in früheren Studien nicht explizit bezüglich des Körpergewichts kontrolliert worden ist.

Die Aktometer-basierten Ergebnisse wurden für die Gesamtpopulation erhoben und nicht nochmals nach Vorliegen einer Depression verglichen. Da Faktoren wie mangelnde körperliche Aktivität und Arbeitslosigkeit auch häufig bei Depressiven gefunden werden, kann nicht sicher gesagt werden, ob die beschriebenen Zytokinveränderungen wirklich auf die untersuchten Variablen wie körperliche Aktivität oder Schlafereignisse im Tagesverlauf selbst zurückgehen, oder ob sich diese Zytokinveränderungen nachweisen lassen, da in diesen Gruppen überdurchschnittlich viele depressive Teilnehmer eingegangen sind.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich während depressiver Episoden viele Zytokine heraufreguliert finden, einschließlich der bisher wenig untersuchten IL-5, IL-13 und GM-CSF. Adipositas, die häufig mit Depressionen auftritt, scheint ebenso wie Tagesmüdigkeit, körperliche Aktivität und Beschäftigungsstatus ein Faktor zu sein, der zu Veränderungen im Zytokinsystem führt. Zytokine sind denkbare Biomarker bei depressiven Störungen und für depressive Subtypen wie bspw. die durch Hyperphagie und Hypersomnie charakterisierte atypische Depression. Es bedarf jedoch noch weiterer Studien um zu beurteilen, ob Zytokine als Biomarker für Krankheitssymptome oder Krankheitsphasen dienen können und ob sie sich nach erfolgreicher antidepressiver Therapie wieder normalisieren. Außerdem lässt sich spekulieren, ob Zytokine als Zielstrukturen für neue Arzneimittel gegen depressive Störungen dienen können. Diese Fragen sind aber zu weitreichend, um sie anhand der gegenwärtigen Datenlage beantworten zu können. Aktuell gibt es keine Grenzwerte für Zytokine, die die Diagnose einer Depression unterstützen würden. Daher ist nach wie vor eine gründliche psychiatrische Anamneseerhebung und Untersuchung unverzichtbar. Erschwerend kommt hinzu, dass Zytokine durch viele Faktoren zum Teil erheblich beeinflusst werden können, bspw. durch Infektionen, Änderungen im Körpergewicht und Schwangerschaft. Dies macht deutlich, bei wie vielen Körpervorgängen das Immunsystem beteiligt ist. Man muss also vorsichtig sein, wenn man an dieser Stellschraube drehen möchte, da kleine Veränderungen große Auswirkungen haben können. Als Beispiel sei erwähnt, dass es unter einer Komedikation mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) zu einem erhöhten Blutungsrisiko kommen kann (Halperin und Reber, 2007; Van Haelst et al., 2010). Da prinzipiell unter immunsuppressiver Therapie ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht (Di Costanzo et al., 2013; Ljung et al., 2012; Toh et al., 2012), könnte dieses als Nebenwirkung antagonistischer Therapien gegen die Wirkung pro-inflammatorischer Zytokine relevant werden. Als Beispiel in dieser Hinsicht sei die noch experimentelle TNF- α -antagonistische Behandlung mit Etanercept (Krügel et al., 2013) genannt.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass unsere Ergebnisse einen möglichen Zusammenhang von Zytokinen und depressiven Störungen bekräftigen, aber keine Erklärungen zur Kausalität dieses Zusammenhangs liefern zu können. Somit ergibt sich die Notwendigkeit weiterer Studien zu dieser Thematik, um Zytokine in Zukunft evtl. als diagnostischen und therapeutischen Marker in der Behandlung der Depression nutzen zu können.

6. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Zytokine und Depression: Neuroimmunologische Aspekte depressiver Störungen und der modulierende Einfluss des Körpergewichtes

eingereicht von:

Nicole Lichtblau

geboren am 25.02.1987 in Görlitz

angefertigt an der:

Claussen-Simon Stiftungsprofessur für Neurobiologie affektiver Störungen innerhalb der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Hubertus Himmerich

Mitbetreuer: Dr. med. Frank M. Schmidt

Oktober 2014

Depressionen gehören mit einer weltweiten 12-Monats-Prävalenz von aktuell ungefähr 6% und einem Lebenszeitrisiko von etwa 11 bis 15% zu den weitverbreiteten Erkrankungen (Bromet et al., 2011). Bisherige etablierte Hypothesen zur Depressionsentstehung gehen von einem Monoaminmangel, einer gestörten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achsenaktivität und psychosozialen Belastungsfaktoren aus. Ergebnisse bereits publizierter Studien legen jedoch nahe, dass auch Zytokine, Mediatoren des Immunsystems, Einfluss auf den Serotoninstoffwechsel und die Regulation der Stresshormone haben.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Konzentrationen von Interleukin (IL) IL-2, IL-12, IL-13, GM-CSF, Interferon-gamma (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) im Serum von 64 depressiven Patienten und 206 psychisch gesunden Probanden.

Außerdem berechneten wir diesbezügliche Unterschiede in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Unsere Arbeitshypothese war, dass wir die Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine bei den depressiven Probanden erhöht finden. Weiterhin nahmen wir einen modulierenden Effekt der Adipositas auf die Zytokinkonzentrationen in diesen beiden Gruppen an.

In der Gesamtstudienpopulation ($n = 270$) waren die Serumkonzentrationen von IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α bei den Depressiven im Vergleich zu den Nicht-Depressiven erhöht. Wir fanden signifikante Korrelationen vom BMI mit IL-5, IL-10 und IL-13 in der Gesamtgruppe. Innerhalb der Gruppe der adipösen Probanden ($n = 145$) zeigten sich bei den Depressiven die Konzentrationen von IL-5, IL-12 und IFN- γ signifikant erhöht. Im Vergleich der Zytokinkonzentrationen zwischen Probanden mit wenig Aktivität ($n = 71$; < 8400 Schritte/Tag) und hoher Aktivität ($n = 74$; ≥ 8400 Schritte/Tag) zeigten sich signifikante Erhöhungen für IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ und TNF- α bei Probanden mit wenig körperlicher Aktivität, wohingegen IL-10 bei jenen mit viel körperlicher Aktivität erhöht war. Probanden, die kurze Schlafphasen im Tagesverlauf aufwiesen ($n = 50$), zeigten signifikant erhöhte Konzentrationen von IL-4, GM-CSF und TNF- α verglichen mit Probanden ohne Schlafereignissen im Tagesverlauf ($n = 95$). Bei der Aufteilung der Probanden nach ihrem Berufstätigkeitsstatus in Berufstätige ($n = 181$) und Nichtberufstätige ($n = 83$), ergaben sich signifikante Erhöhungen für IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 und TNF- α in der Gruppe der Nichtberufstätigen.

Keine signifikanten Korrelationen fanden sich für Zytokine mit den Scores im BDI-II und HAMD-17, dem Vorliegen von Hypo- und Hypersomnie, der Schlafdauer oder verändertem Appetit. Ebenso fanden sich keine Korrelationen von Zytokinen mit dem Alter bei Erkrankungsbeginn, der Krankheitsdauer in Jahren bzw. der Dauer der aktuellen Krankheitsperiode in Wochen. Es ergaben sich keine Unterschiede in den Zytokinkonzentrationen zwischen Patienten mit einer ersten bzw. rezidivierenden depressiven Episode, und auch nicht zwischen ambulanten und stationären Patienten.

Unsere Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass das Immunsystem und die Zytokinproduktion mit der Entstehung depressiver Erkrankungen in Zusammenhang stehen. Dies könnte in Zukunft die Rolle von Zytokinen als Biomarker bei der Differentialdiagnostik und zur individualisierten Therapie bestärken.

7. Literaturverzeichnis

- Abbasi, S.H., Hosseini, F., Modabbernia, A., Ashrafi, M. und Akhondzadeh, S. (2012). Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders, 141*, 308-314.
- Agarwal, S.K. und Marshall, Jr. G.D. (2000). Beta-adrenergic modulation of human type-1/type-2 cytokine balance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology, 105*, 91-98.
- Akhondzadeh, S., Jafari, S., Raisi, F., Nasehi, A.A., Ghoreishi, A., Salehi, B., Mohebbi-Rasa, S., Raznahan, M. und Kamalipour, A. (2009). Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: A double blind and placebo controlled trial. *Journal of Depression and Anxiety, 26*, 607-611.
- Banks, W.A. (2001). Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood brain barrier. *Nutrition, 17*, 434-437.
- Baune, B.T., Dannlowski, U., Domschke, K., Janssen, D.G., Jordan, M.A., Ohrmann, P., Bauer, J., Biros, E., Arolt, V., Kugel, H., Baxter, A.G. und Suslow, T. (2010). The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biological Psychiatry, 67*, 543-549.
- Beck, A.T., Steer, R.A. und Brown, G.K. (1996). BDI-II, Beck depression inventory: manual. 2nd ed. *Boston: Harcourt Brace*.
- Belanoff, J.K., Rothschild, A.J., Cassidy, F., Debattista, C., Baulieu, E.E., Schold, C. und Schatzberg, A.F. (2002). An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biological Psychiatry, 52*, 386-392.
- Bergman, D. (2013). The endocrinology of exercise. *Internal and Emergency Medicine, 1(8 Suppl.)*, 17-21.
- Berthold-Losleben, M. und Himmerich, H. (2008). The TNF-alpha system: functional aspects in depression, narcolepsy and psychopharmacology. *Current Neuropharmacology, 6*, 193-202.
- Besedovsky, H.O., del Rey, A., Klusman, I., Furukawa, H., Monge Arditi, G. und Kabiersch, A. (1991). Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 40*, 613-618.
- Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A.N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M.E., Browne, M.O., Posada-Villa, J., Viana, M.C., Williams, D.R. und Kessler, R.C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine, 9*, 90.

- Broughton, S.E., Dhagat, U., Hercus, T.R., Nero, T.L., Grimbaldeston, M.A., Bonder, C.S., Lopez, A.F. und Parker, M.W. (2012). The GM-CSF/IL-3/IL-5 cytokine receptor family: from ligand recognition to initiation of signaling. *Immunological Reviews*, 250, 277-302.
- Capuron, L. und Miller, A.H. (2011). Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology and Therapeutics*, 130, 226–238.
- Carpenter, L.L., Heninger, G.R., Malison, R.T., Tyrka, A.R. und Price, L.H. (2004). Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression. *Journal of Affective Disorders*, 79, 285-289.
- D’Elia, M. und Del Prete, G. (1999). Cytokine production Th1/Th2 balance in human disease. *Transplantation Proceedings*, 30, 2373-2377.
- Dantzer, R. (2009). Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 29, 247-264.
- Denayer, E., Ahmed, T., Brems, H., Van Woerden, G., Borgesius, N.Z., Callaerts-Vegh, Z., Yoshimura, A., Hartmann, D., Elgersma, Y., D’Hooge, R., Legius, E. und Balschun, D. (2008). Spred1 is required for synaptic plasticity and hippocampus-dependent learning. *The Journal of Neuroscience*, 28, 14443-14449.
- De Vries, J.E. und Zurawski, G. (1995). Immunoregulatory properties of IL-13: its potential role in atopic disease. *International Archives of Allergy and Immunology*, 106 (3), 175-179.
- Di Costanzo, L., Ayala, F., Megna, M., Gaudiello, F., Patrì, A. und Balato, N. (2013). The risk of herpes zoster in the anti-TNF- α era: a case report and review of the literature. *Journal of Dermatological Case Reports*, 30, 7(1), 1-4.
- Di Marco, F., Santus, P. und Centanni, S. (2011). Anxiety and depression in asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 17, 39-44.
- Domingues, H.S., Mues, M., Lassmann, H., Wekerle, H. und Krishnamoorthy, G. (2010). Functional and pathogenic differences of Th1 and Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*, 5, 15531.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L, Reim, E.K. und Lanctot, K.L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67, 446-457.
- Einvik, G., Vistnes, M., Hrubos-Strom, H., Randby, A., Namtvedt, S.K., Nordhus I.H., Somers, V.K., Dammen, T. und Omland, T. (2012). Circulating cytokine concentrations are not associated with major depressive disorder in a community-based cohort. *General Hospital Psychiatry*, 34, 262-267.
- Eller, T., Aluoja, A., Maron, E. und Vasar, V. (2009). Soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor levels in depressed patients in Estonia. *Medicina (Kaunas)*, 45, 971-977.

- Eller, T., Vasar, V., Shlik, J. und Maron, E. (2008) Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32, 445-450.
- Elomaa, A.P., Niskanen, L., Herzig, K.H., Viinamäki, H., Hintikka, J., Koivumaa-Honkanen, H., Honkalampi, K., Valkonen-Korhonen, M., Harvima, I.T. und Lehto, S.M. (2012). Elevated levels of serum IL-5 are associated with an increased likelihood of major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, 12, 2.
- Ericsson, A., Kovacs, K.J. und Sawchenko, P.E. (1994) A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *The Journal of Neuroscience*, 14, 897-913.
- Fluitman, S.B., Heijnen, C.J., Denys, D.A., Nolen, W.A., Balk, F.J. und Westenberg, H.G. (2011). Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 131, 388-392.
- Fuchs, E. und Flügge, G. (2005). Eine Störung der Neuroplastizität? *Psychoneuroimmunologie*, 31, 197-203.
- Gabbay, V., Klein, R.G., Alonso, C.M., Babb, J.S., Nishawala, M., De Jesus, G., Hirsch, G.S., Hottinger-Blanc, P.M. und Gonzalez, C.J. (2009). Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 115, 177-182.
- Gill, J., Luckenbaugh, D., Charney, D. und Vythilingam, M. (2010). Sustained elevation of serum interleukin-6 and relative insensitivity to hydrocortisone differentiates posttraumatic stress disorder with and without depression. *Biological Psychiatry*, 68, 999-1006.
- Hallberg, L., Janelidze, S., Engstrom, G., Wisén, A.G., Westrin, A. und Brundin, L. (2010). Exercise induced release of cytokines in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 126, 262-267.
- Halperin, D. und Reber, G. (2007). Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9, 47-59.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Han, J.M. und Levings, M.K. (2013). Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *Journal of Immunology*, 191, 527-532.
- Hernández, M.E., Mendieta, D., Martínez-Fong, D., Loría, F., Moreno, J., Estrada, I., Bojalil, R. und Pavón, L. (2008). Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 917-924.

- Hesse, L., Vincenzetti, C., Heikenwalder, M., Prinz, M., Reith, W., Fontana, A. und Suter, T. (2010). Induction of inhibitory central nervous system-derived and stimulatory blood-derived dendritic cells suggests a dual role for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in central nervous system inflammation. *Brain*, *133*, 1637-1654.
- Himmerich, H., Fischer, J., Bauer, K., Kirkby, K.C., Sack, U. und Krügel, U. (2013). Stress-induced cytokine changes in rats. *European Cytokine Network*, *24*, 97-103.
- Himmerich, H., Fulda, S., Linseisen, J., Seiler, H., Wolfram, G., Himmerich, S., Gedrich, K., Kloiber, S., Lucae, S., Ising, M., Uhr, M., Holsboer, F. und Pollmächer, T. (2008). Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *European Psychiatry*, *23*, 421-429.
- Himmerich, H., Fulda, S., Sheldrick, A.J., Plumakers, B. und Rink, L. (2010b). IFN-gamma reduction by tricyclic antidepressants. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, *40*, 413-424.
- Himmerich, H., Milenović, S., Fulda, S., Plumakers, B., Sheldrick, A.J., Michel, T.M., Kircher, T. und Rink, L. (2010a). Regulatory T cells increased while IL-1 β decreased during antidepressant therapy. *Journal of Psychiatric Research*, *44*, 1052-1057.
- Himmerich, H. und Steinberg, H. (2011). Das immunologische Krankheitskonzept der Depression. In: Freitag, C.M., Barocka, A., Fehr, C., Grube, M. und Hampel, H. (Hrsg.) (2013). *Depressive Störungen über die Lebensspanne. Ätiologie, Diagnostik und Therapie. Verlag W. Kohlhammer*, 29-40.
- Hintikka, J., Lehto, S.M., Niskanen, L., Huotari, A., Herzig, K.H., Koivumaa-Honkanen, H., Honkalampi, K., Sinikallio, S. und Viinamäki, H. (2009). Unemployment and ill health: a connection through inflammation? *BMC Public Health*, *9*, 410.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, *23*, 477-501.
- Kawaguchi, R., Shimokawa, T., Umehara, N., Nunomura, S., Tanaka, T. und Ra, C. (2008). Priming of peripheral monocytes with prolactin (PRL) sensitizes IFN-gamma-mediated indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) expression without affecting IFN-gamma signaling. *Journal of Reproductive Immunology*, *77*, 117-125.
- Kern, N., Sheldrick, A.J., Schmidt, F.M. und Minkwitz, J. (2012). Neurobiology of depression and novel antidepressant drug targets. *Current Pharmaceutical Design*, *18*, 5791-5801.
- Kim, Y.K., Na, K.S., Shin, K.H., Jung, H.Y., Choi, S.H. und Kim J.B. (2007). Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*, 1044-1033.
- Krügel, U., Fischer, J., Bauer, K., Sack, U. und Himmerich, H. (2014). The impact of social isolation on immunological parameters in rats. *Archives of Toxicology*, *88*, 853-855.

- Krügel, U., Fischer, J., Radicke, S., Sack, U. und Himmerich, H. (2013). Antidepressant effects of TNF- α blockade in an animal model of depression. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 611-616.
- Kwon, H. und Pessin, J.E. (2013). Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 71.
- Lanquillon, S., Krieg, J.C., Bening-Abu-Shach, U. und Vedder, H. (2000). Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 22, 370-379.
- Lichtblau, N., Schmidt, F.M., Schumann, R., Kirkby, K.C. und Himmerich, H. (2013). Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *International Review of Psychiatry*, 25, 592-603.
- Lindqvist, D., Janelidze, S., Erhardt, S., Traskman-Bendz, L., Engstrom, G. und Brundin, L. (2011). CSF biomarkers in suicide attempters - a principal component analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124, 52-61.
- Lindqvist, D., Janelidze, S., Hagell, P., Erhardt, S., Samuelsson, M., Minthon, L., Hansson, O., Björkqvist, M., Traskman-Bendz, L. und Brundin, L. (2009). Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biological Psychiatry*, 66, 287-292.
- Ljung, L., Smeds, J., Persson, G., Jirlen, L. und Toolanen, G. (2012). Immunosuppression may mask severe infection. Septic arthritis in tocilizumab treatment yielded only modest acute phase reaction. *Lakartidningen*, 109, 1678-1679.
- Maes, M., Bosmans, E., De Jongh, R., Kenis, G., Vandoolaeghe, E. und Neels, H. (1997). Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*, 9, 853-858.
- Maes, M., Meltzer, H.Y., Bosmans, E., Bergmans, R., Vandoolaeghe, E., Ranjan R und Desnyder, R. (1995). Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 34, 301-309.
- Malynn, S., Campos-Torres, A., Moynagh, P. und Haase, J. (2013). The Pro-inflammatory cytokine TNF- α regulates the activity and expression of the Serotonin transporter (SERT) in astrocytes. *Neurochemical Research*, 38, 694-704.
- Mendlewicz, J., Kriwin, P., Oswald, P., Souery, D., Alboni, S. und Brunello, N. (2006). Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *International Clinical Psychopharmacology*, 21, 227-231.
- Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E. und Ashrafi, M. (2013). Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biological Psychiatry*, 74(1), 15-25.

- Müller, T., Dürk, T., Blumenthal, B., Grimm, M., Cicko, S., Panther, E., Sorichter, S., Herouy, Y., Di Virgilio, F., Ferrari, D., Norgauer, J. und Idzko, M. (2009). 5-Hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells in vitro and in vivo. *PLoS One*, 4, e6453.
- Müller, N. und Schwarz, M.J. (2007). Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen. *Nervenarzt* 78(11), 1261-1273.
- Müller, N., Schwarz, M.J., Dehning, S., Douhe, A., Cerovecki, A., Goldstein-Müller, B., Spellmann, I., Hetzel, G., Maino, K., Kleindienst, N., Möller, H.J., Arolt, V. und Riedel, M (2006). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular Psychiatry*, 11, 680-684.
- Palhagen, S., Qi, H., Martensson, B., Walinder, J., Granerus, A.K. und Svenningsson, P. (2010). Monoamines, BDNF, IL-6 and corticosterone in CSF in patients with Parkinson's disease and major depression. *Journal of Neurology*, 257, 524-532.
- Pandey, G.N., Rizavi, H.S., Ren, X., Fareed, J., Hoppensteadt, D.A., Roberts, R.C., Conley, R.R. und Dwivedi, Y. (2011). Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 57-63.
- Peck, A. und Mallins, E.D. (2009). Plasticity of T-cell phenotype and function: the T helper type 17 example. *Immunology*, 129, 147-153.
- Penninx, B.W., Kritchewsky, S.B., Yaffe, K., Newman, A.B., Simonsick, E.M., Rubin, S., Ferrucci, L., Harris, T. und Pahor, M. (2003). Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biological Psychiatry*, 54, 566-572.
- Phoenix, T.N. und Temple, S. (2010). Spred1, a negative regulator of Ras-MAPK-ERK, is enriched in CNS germinal zones, dampens NSC proliferation, and maintains ventricular zone structure. *Genes & Development*, 24, 45-56.
- Pincus, H.A. und Pettit, A.R. (2001) The societal costs of chronic major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, Suppl 6, 5-9.
- Ramamoorthy, S., Ramamoorthy, J.D., Prasad, P.D., Bhat, G.K., Mahesh, V.B., Leibach, F.H. und Ganapathy V. (1995). Regulation of the human serotonin transporter by interleukin-1 beta. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 216, 560-567.
- Rink, L., Kruse, A. und Haase, H. (Hrsg.) (2011). Immunologie für Einsteiger. *Spektrum Akademischer Verlag*.
- Rivera-Baltanas, T., Olivares, J.M., Calado-Otero, M., Kalynchuk, L.E., Martinez-Villamarin, J.R. und Caruncho, H.J. (2012). Serotonin transporter clustering in blood lymphocytes as a putative biomarker of therapeutic efficacy in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 137, 46-55.

- Rothermundt, M., Arolt, V., Fenker, J., Gutbrodt, H., Peters, M. und Kirchner, H. (2001). Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 251, 90-97.
- Sasayama, D., Hattori, K., Wakabayashi, C., Teraishi, T., Hori, H., Ota, M., Yoshida, S., Arima, K., Higuchi, T., Amano, N. und Kunugi, H. (2013). Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 401-406.
- Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 122, 509-522.
- Schumann, R., Adamaszek, M., Sommer, N. und Kirkby, K.C. (2012). Stress, Depression and Antidepressant Treatment Options in Patients Suffering from Multiple Sclerosis. *Current Pharmaceutical Design*, 18, 5837-5845.
- Shelton, R.C., Claiborne, J., Sidoryk-Wegrzynowicz, M., Reddy, R., Aschner, M., Lewis, D.A. und Mirnics, K. (2011). Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Molecular Psychiatry*, 16, 751-762.
- Simon, N.M., McNamara, K., Chow, C.W., Maser, R.S., Papakostas, G.I., Pollack, M.H., Nierenberg, A.A., Fava, M. und Wong, K.K. (2008). A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 230-233.
- Sokero, T.P., Melartin, T.K., Rytsala, H.J., Leskela, U.S., Lestela-Mielonen, P.S. und Isometsa E.T. (2003). Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1094-1100.
- Su, S., Miller, A.H., Snieder, H., Bremner, J.D., Ritchie, J., Maisano, C., Jones, L., Murrah, N.V., Goldberg, J. und Vaccarino, V. (2009). Common genetic contributions to depressive symptoms and inflammatory markers in middle-aged men: The Twins Heart Study. *Psychosomatic Medicine*, 71, 152-158.
- Surget, A., Wang, Y., Leman, S., Ibarguen-Vargas, Y., Edgar, N., Griebel, G., Belzung, C. und Sibille, E. (2009). Corticolimbic transcriptome changes are state-dependent and region-specific in a rodent model of depression and of antidepressant reversal. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1363-1380.
- Swaab, D.F., Bao, A.M. und Lucassen, P.J. (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, 4, 141-194.
- Takatsu, K. (2011). Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proceedings of the Japan Academy e Series B: Physical & Biological Sciences*, 87, 463-485.
- Tateya, S., Kim, F. und Tamori, Y. (2013). Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 93.

- Thomas, A.J., Davis, S., Morris, C., Jackson, E., Harrison, R. und O'Brien, J.T. (2005). Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *The American Journal of Psychiatry*, *162*, 175-177.
- Toh, S., Li, L., Harrold, L.R., Bayliss, E.A., Curtis, J.R., Liu, L., Chen, L., Grijalva, C.G. und Herrinton, L.J. (2012). Comparative safety of infliximab and etanercept on the risk of serious infections: does the association vary by patient characteristics? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *21*, 524-534.
- Tonelli, L.H., Virk, G., Joppy, B. und Postolache, T.T. (2006). Experimentally-induced allergy to tree pollen induces depressive-like behavior and mast cell activation in the brain of female rats. *Society of Biological Psychiatry Annual Meeting; Toronto, Canada 2006*.
- Tonelli, L.H., Stiller, J., Rujescu, D., Giegling, I., Schneider, B., Maurer, K., Schnabel, A., Möller, H.J., Chen, H.H. und Postolache, T.T. (2008). Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *117*, 198-206.
- Van Dyken, S.J. und Locksley, R.M. (2013). Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annual Review of Immunology*, *31*, 317-343.
- Van Haelst, I.M., Egberts, T.C., Doodeman, H.J., Traast, H.S., Burger, B.J., Kalkman, C.J. und van Klei, W.A. (2010). Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in orthopedic patients. *Anesthesiology*, *112*, 631-636.
- Vgontzas, A.N., Zoumakis, E., Bixler, E.O., Lin, H.M., Follett, H., Kales, A. und Chrousos, G.P. (2004). Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*, 2119-2126.
- Vignali, D.A., Collison, L.W. und Workman, C.J. (2008). How regulatory T cells work. *Nature Reviews Immunology*, *8*, 523-532.
- Weschenfelder, J., Sander, C., Kluge, M., Kirkby, K.C. und Himmerich, H. (2012). The influence of cytokines on wakefulness regulation: clinical relevance, mechanisms and methodological problems. *Psychiatria Danubina*, *24*, 112-126.
- Wittchen, H.U., Zaudig, M. und Fydrich, T. (1997). SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (Achse I und II) [Structured clinical interview for DSM-IV (axis I and II)]. *Göttingen: Hogrefe*.
- Yang, L., Zhang, Z., Sun, D., Xu, Z., Zhang, X. und Li, L. (2010). The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression. *Journal of Neurology Research*, *32*, 340-346.
- Yoshimura, A. (2009). Regulation of cytokine signaling by the SOCS and Spred family proteins. *The Keio Journal of Medicine*, *58*, 78-83.

Yoshimura, R., Hori, H., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nakano, W., Ueda, N. und Nakamura, J. (2009). Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33, 722-726.

Zhu, C.B., Blakely, R.D. und Hewlett, W.A. (2006). The pro-inflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2121-2131.

8. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

9. Lebenslauf und wissenschaftlicher Werdegang

Dieser Inhalt wurde für die Online-Veröffentlichung entfernt.

Publikationen:

- Lichtblau, N. und Himmerich, H. (2011). Depression und Fatigue bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Wie Zytokine das Gehirn beeinträchtigen. *MedReport 39. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.*, 20, 7.
- Schmidt, F.M., Lichtblau, N., Uribe, M.M., Kirchherr, H. und Himmerich, H. (2012). Agomelatine in breast milk. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 1-3.
- Lichtblau, N., Schmidt, F.M. und Himmerich, H. (2012). Immunsystem und Depression. *InFo Neurologie und Psychiatrie 14 (9)*, 60-67.
- Lichtblau, N., Schmidt, F.M., Schumann, R., Kirkby, C.K. und Himmerich, H. (2013). Cytokines as biomarkers in depressive disorder: Current standing and prospects. *International Review of Psychiatry*, 25(5), 592–603.
- Schmidt, F.M., Lichtblau, N., Minkwitz, J., Chittka, T., Thormann, J., Kirkby, C.K., Sander, C., Mergl, R., Faßhauer, M., Stumvoll, M., Holdt, L.M., Teupser, D., Hergerl, U. und Himmerich, H. (2014). Cytokine levels in depressed and nondepressed subjects, and masking effects of obesity. *Journal of Psychiatric Research*, 55, 29-34.

Vorträge:

- Forschungsfestival der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Leipzig AöR, 10.01.2014: Zytokinkonzentrationen bei depressiven und nicht-depressiven Probanden und der modulierende Effekt des Körpergewichtes.
- Symposiumsvortrag, Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie, Aachen, 26.09.2014: Zytokine und Depression.

10. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich bei der Arbeit an meiner Dissertation unterstützt und motiviert haben. Besonders danke ich Prof. Dr. Hubertus Himmerich für die gute Betreuung und das entgegengebrachte Vertrauen; ich danke Dr. Frank M. Schmidt für die große Unterstützung und Motivation; vielen Dank an Dr. Christian Sander für die mühevollen Auswertung der Aktometerdaten und die statistischen Analysen; vielen Dank an Dr. Roland Mergl für die statistische Auswertung unserer Daten; großen Dank an Dr. Lesca M. Holdt und Prof. Daniel Teupser für die hochwertigen Laboranalysen; vielen Dank an Kenneth C. Kirkby für die Editierung der Artikel; vielen Dank an Dr. Juliane Minkwitz für die Unterstützung und die geduldige Einarbeitung in die Studienvorgänge; großen Dank an die Claussen-Simon-Stiftung, das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und das IFB_AdipositasErkrankungen, die die Studie und somit meine Dissertation überhaupt ermöglicht haben. Vielen Dank auch an alle an der Studie beteiligten Mitarbeiter und an alle, die an der Publikation unserer Ergebnisse beteiligt waren.

Besonderen Dank möchte ich auch an meine Mutti und meine Geschwister richten für die Unterstützung und das aufgebrachte Interesse an meiner Arbeit.