

IMMUNSTIMULATION: WIRKUNG AUF STIMMUNG UND GEDÄCHTNIS

IMMUNE ACTIVATION: EFFECTS ON MOOD AND COGNITION

Monika Haack, Andreas Schuld, Thomas Pollmächer

Zusammenfassung

Beeinträchtigungen des Befindens und kognitiver Leistungen sind eine häufige Begleiterscheinung infektiöser und entzündlicher Erkrankungen. Beim Menschen sind nach Inokulation mit Viren und Bakterienbestandteilen wie Endotoxin eine Zunahme von Depressivität und Ängstlichkeit sowie Verschlechterungen von Aufmerksamkeit, Lern- und Gedächtnisleistungen auch experimentell belegt worden. Hinsichtlich der zugrunde liegenden Mechanismen gibt es mittlerweile überzeugende Hinweise, dass Zytokine eine zentrale Rolle bei der Vermittlung dieser Stimmungs- und Leistungsveränderungen spielen. Die Beeinflussung solcher komplexen Hirnfunktionen durch peripher freigesetzte Zytokine kann dabei auf humoralen oder neuronalem Weg erfolgen. Bisher sind nach akuter und chronischer Verabreichung von Interleukin(IL)-1, IL-2, IL-6, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α und Interferon (IFN) bei Tieren und Menschen emotionale und kognitive Beeinträchtigungen beobachtet worden. Für eine Vermittlerfunktion von Zytokinen sprechen ferner tierexperimentelle Befunde, nach denen infektionsinduzierte Verhaltensveränderungen durch die Vorbehandlung mit Zytokinantagonisten verhindert werden können. Des Weiteren fand sich im Rahmen humanexperimenteller Immunaktivierung ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Zytokinantwort und der Beeinträchtigung von Stimmung und Gedächtnisleistungen. Darüber hinaus sind Zytokine wahrscheinlich nicht nur für die befindens- und leistungsmodulierenden Wirkungen von Infektionen und Entzündungen verantwortlich. Auch bei psychiatrischen oder neurodegenerativen Erkrankungen, bei Autoimmun- und Krebserkrankungen sind Veränderungen der Zytokinproduktion beobachtet worden, denen möglicherweise eine ätiopathogenetische Bedeutung zukommt. Deshalb sind Störungen von Emotionalität, Konzentrationsfähigkeit und Kognition, wie sie bei allen chronischen Erkrankungen beobachtet werden, eventuell nicht nur durch die erlebte psychosoziale Belastung, sondern auch durch die vermehrte Freisetzung inflammatorischer Zytokine bedingt. Aus therapeutischer Sicht könnte sich die Behandlung lang anhaltender Beeinträchtigungen des Befindens und kognitiver Leistungen im Rahmen einer Vielzahl von Erkrankungen in Zukunft dahingehend erweitern, dass durch entsprechende Zytokinblocker Fehlregulationen im Zytokinnetzwerk normalisiert werden.

Schlüsselwörter

Infektion – Entzündung – Zytokine – Befinden – Depression – Aufmerksamkeit – Gedächtnis

Summary

Infectious and inflammatory diseases are often accompanied by deterioration of mood and cognitive functions. In humans, experimental inoculation with viruses or bacterial products such as endotoxin led to increased depression and anxiety as well as impaired attention, learning and memory. With respect to the underlying mechanisms there is strong evidence that cytokines play a major role in mediating changes of mood and cognition during immune activation. Peripheral secreted cytokines can influence such complex brain functions via humoral or neuronal pathways. At present, acute or chronic administration of interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , and interferon (IFN) in humans and animals has been shown to impair emotional and cognitive function. The central role of cytokines in mediating emotional and cognitive changes has been further supported by animal studies, showing that infection-induced behavioral changes can be blocked by pretreatment with cytokine antagonists. Furthermore, in humans it has been shown that the cytokine response during experimental immune activation correlate with emotional and cognitive impairments. Cytokines are held responsible not only for infection-induced emotional and cognitive impairments. Moreover, in psychiatric and neurodegenerative diseases as well as in autoimmune diseases and cancer changes in the production of cytokines have been reported, eventually playing an etiopathological role. Therefore, impairment of emotionality, concentration, and cognition as seen in all chronic conditions, are maybe induced not only by the psychosocial stress but as well by increased production of inflammatory cytokines. For clinical use normalization of dysregulated cytokine networks via cytokine blockers could be a promising novelty in the treatment of a number of longlasting diseases that impair emotional and cognitive functions.

Keywords

Infection – inflammation – cytokines – mood – depression – attention – memory

Einleitung

Beeinträchtigungen der Befindlichkeit und der kognitiven Leistungsfähigkeit sind eine der häufigsten Begleiterscheinungen akuter und chronischer Erkrankungen. Erschöpfung (fatigue), Depressivität, Ängstlichkeit, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen sind bei viralen und bakteriellen Infektionen, autoimmunologischen Erkrankungen, Krebserkrankungen und auch Erkrankungen, bei denen eine Immunpathogenese vermutet wird, aber noch nicht gesichert ist, oft beschrieben worden (siehe Tab. 1). Zum Beispiel findet man bei der durch den Epstein-Barr-Virus verursachten infektiösen Mononukleose häufig depressive und ängstliche Symptome (Hall und Smith, 1996). Kennzeichnend für akut an infektiöser Mononukleose erkrankte Patienten waren zudem langsamere und fehlerhafte Reaktionen in einfachen Aufmerksamkeitsaufgaben. Auch bei chronisch Erkrankten (Erkrankungsdauer > 6 Monate) bestanden kognitive Defizite, die sich vornehmlich in Lern- und Gedächtnisaufgaben zeigten. Solche Befunde sind meist im Querschnitt erhoben und lassen daher offen, ob die beobachteten Befindens- und Leistungsbeeinträchtigungen schon vor der Erkrankung bestanden, eine Folge erkrankungsbedingter Veränderungen darstellen, oder aber in einem direkten Zusammenhang mit immunologischen Veränderungen stehen. Gerade bei chronischen Erkrankungen ist die Annahme nahe liegend, dass krankheitsbedingte psychosoziale Belastungen die Befindlichkeits- und Leistungsänderungen verursachen. So erfahren Patienten mit chronischen Erkrankungen ein hohes Ausmaß an psychosozialen (z. B. Einschränkung sozialer Aktivitäten) und physischem Stress (z. B. Schmerzen). Biologisch existieren sogar plausible Mechanismen, die solchen stress-induzierten Befindens- und Leistungsänderungen zugrunde liegen: So besteht die Stressantwort vornehmlich in der Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-Systems

(Chrousos, 2000), dessen Beteiligung sowohl bei depressiven Störungen (Holsboer, 2000) als auch bei Gedächtnisstörungen (Sapolsky, 2000) gut belegt ist.

Aufgrund der Ubiquität von Befindens- und Leistungseinbußen bei Erkrankungen mit Immunpathophysiologie ist es aber ebenso denkbar, dass solche Beeinträchtigungen primär immunologischen Ursprungs sind. Mittlerweise gibt es dafür eine Anzahl überzeugender Hinweise. Wie im Folgenden ausführlich dargestellt, sind Leistungs- und Befindensveränderungen bereits bei einigen experimentell induzierten Infektionen und Immunaktivierungen beschrieben worden. Studien zu experimentellen Immunaktivierungen haben den Vorteil, dass sie genauere Aussagen über den Zusammenhang zwischen infektiösen Prozessen und neuropsychologischen Prozessen erlauben als Untersuchungen während natürlicher Infektionen. Eine Anzahl von Störfaktoren lässt sich bei solchen experimentellen Stimuli besser kontrollieren (z. B. Befindens- und Leistungszustand vor Immunaktivierung, körperliche Beschwerden). Es ist wahrscheinlich, dass die bei Infektionen auftretenden neuropsychologischen Veränderungen durch Zytokine, wie z. B. Interleukin(IL)-1, IL-6 oder Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α , vermittelt werden. Diese gelten als zentrale Mediatoren in der Kommunikation zwischen Immunsystem, endokrinem System und zentralem Nervensystem. Eine Vielzahl von tier- und humanexperimentellen Studien deutet darauf hin, dass die Verabreichung dieser Zytokine zu ähnlichen Befindens- und Leistungsänderungen führt wie sie bei Infektionen und Immunaktivierungen auftreten. Möglicherweise sind die biologischen Wirkungen von Zytokinen auch für solche Befindens- und Leistungsänderungen mitverantwortlich, die im Rahmen von Störungen auftreten, für die bisher keine gesicherte Immunpathologie nachgewiesen werden konnte, aber immer wieder diskutiert wird. Das gilt beispielsweise für psychiatrische Störungen.

Tabelle 1: Erkrankungen, die mit Beeinträchtigungen von Befinden und kognitiven Funktionen einhergehen

Infektionen	Ausgewählte Literatur
Erkältungskrankheiten	Smith et al., 1998; Capuron et al., 1999
Influenza B	Smith et al., 1993
Epstein-Barr-Virusinfektion	Hall und Smith, 1996
HIV	Poutiainen et al., 1995; Baldeweg et al., 1997
Hepatitis C	Dieperink et al., 2000
Autoimmunerkrankungen	
Lupus erythematodes	Denburg et al., 1997; Ainiala et al., 2001
Rheumatoide Arthritis	Huyser et al., 1998
Multiple Sklerose	Ford et al., 1998; Kroencke et al., 2000
Entzündliche Erkrankungen	
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Kurina et al., 2001
Atopische Dermatitis	Hashiro und Okumura, 1998
Maligne Erkrankungen	Pirl und Roth, 1999 ; Meyers, 2000
Erkrankungen mit vermuteter Immunpathogenese	
Chronic fatigue syndrome	Patarca-Montero et al., 2001
Fibromyalgie	Cote und Moldofsky, 1997; Park et al., 2001

Auswirkungen experimentell induzierter Virusinfektionen auf Befinden und kognitive Leistung

Um die Effekte experimentell-induzierter Infektionen auf Befinden und kognitive Leistung beim Menschen zu untersuchen, wurden in einer Anzahl von Studien gesunden Probanden Influenza A- oder B-Viren, Rhinoviren, Coronaviren oder Respiratory-Syncytial(RS)-Viren nasal verabreicht (Überblick bei Smith et al., 1998). Die Verabreichung von Rhinoviren, Coronaviren oder RS-Viren führte zu einer lokalen Infektion der oberen Atemwege und äußerte sich in Schnupfen und Zunahme der nasalen Sekretion. Bei experimentellen Influenza A- oder B-Infektionen traten zusätzlich systemische Effekte wie Fieber und Muskelschmerzen auf. Nach nasaler Verabreichung von Viren wurde die Entwicklung einer Infektionserkrankung in der Regel durch subjektive Symptomlisten und objektive Messungen wie sublinguale Temperatur, Ausmaß der Virusreplikation in der nasalen Sekretion und Bestimmung der Antikörpertiter im Serum verifiziert. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, zeigten in diesen Untersuchungen erkrankte Probanden, bei denen nach Virus-Inokulation erhöhte Antikörpertiter und klinische Symptome wie Schnupfen oder Fieber nachweisbar waren, Beeinträchtigungen in verschiedenen neuropsychologischen Tests und der Befindlichkeit. Die Effekte unterschieden sich je nach Art der Virusinfektion. Es scheint so zu sein, dass bei Probanden mit einer lokalen Infektion der oberen Atemwege vornehmlich Beeinträchtigungen psychomotorischer Funktionen auftreten (z. B. Hand-Auge-Koordination, Schnelligkeit psychomotorischer Reaktionen). Probanden mit einer Influenza-Infektion hingegen zeigten vornehmlich eine Reaktionsverlangsamung oder eine Zunahme der Fehleranzahl bei der Aufmerksamkeitsprüfung. Weitgehend unverändert blieben in der Regel Lern- und Gedächtnisleistungen (z. B. direkte und verzögerte Wiedergabe einer Wortliste oder einer Zeichnung).

Insbesondere nach experimenteller Inokulation mit dem Coronavirus fühlten sich Probanden schläfriger, matter, lethargisch und mental verlangsamt. Probanden mit einer Influenza-Infektion berichteten darüber hinaus auch eine Zunahme depressiver und ängstlicher Stimmung (siehe Smith et al., 1992). Interessanterweise traten solche Befindens- und Leistungsveränderungen nicht nur in der symptomatischen Phase der Virusinfektion auf, sondern manchmal bereits in der Inkubationsphase oder in der Rekonvaleszenzphase, in denen objektiv keine Symptome nachweisbar waren. Das spricht dafür, dass Befindens- und Leistungsveränderungen im Rahmen experimenteller Infektionen nicht bloß Folge körperlicher Erkrankungssymptome sind. Welche Faktoren aber

diesen Befindens- und Leistungsveränderungen zugrunde liegen, ist im Rahmen experimentell induzierter Infektionen nicht näher untersucht worden. Aufschluss darüber geben aber Studien, in denen eine Immunaktivierung durch Endotoxin oder Zytokine durchgeführt worden ist.

Auswirkungen der experimentell induzierten Immunaktivierung durch Endotoxin auf Verhalten, Befinden und kognitive Leistung

Die Gabe von Endotoxin als experimentelles Modell bakterieller Infektionen

Endotoxin ist ein Bestandteil der äußeren Zellmembran von gram-negativen Bakterien, das beim Absterben von Bakterien oder bei deren rascher Vermehrung freigesetzt wird. Die intravenöse Gabe von hochgereinigtem Endotoxin ist beim Menschen als ein sicheres nicht-infektiöses und gut charakterisiertes Modell etabliert, um die frühen, unspezifischen Komponenten der Immunantwort im Rahmen bakterieller Infektionen zu untersuchen. Die biologischen Wirkungen von Endotoxin werden im Folgenden kurz beschrieben (Übersicht bei Burrell, 1994): Endotoxin bindet an bestimmte Rezeptoren von Makrophagen und induziert dort die Synthese und Freisetzung einer Anzahl pro- und antiinflammatorischer Zytokine. Bereits 15 bis 45 Minuten nach Endotoxingabe lassen sich deutliche Anstiege der Spiegel von Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α und der löslichen TNF-Rezeptoren in der systemischen Zirkulation nachweisen. Nachfolgend kommt es zu monophasischen Anstiegen der Plasmaspiegel von IL6, IL-1-Rezeptorantagonist (Ra), einem Anstieg der Leukozytenzahl, dosisabhängig zu einer Erhöhung der Körpertemperatur, Zunahme der Herzfrequenz sowie der Aktivierung des HPA-Systems mit Anstiegen der systemischen Konzentrationen von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und Cortisol. Je nach verabreichter Dosis kann Endotoxin zu grippeähnlichen Symptomen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Muskelschmerzen führen. 12 Stunden nach Endotoxingabe sind die objektiven Anzeichen der Aktivierung der Wirtsantwort wieder vollständig abgeklungen.

Wirkungen von Endotoxin auf Schlaf und Schläfrigkeit

Im Hinblick auf Endotoxin-induzierte Verhaltensänderungen wurden beim Menschen vornehmlich die Auswirkungen auf den Schlaf untersucht. Wie bereits früher ausführlich beschrieben (Pollmächer et al., 2000), scheint vornehmlich in der initialen Phase der Immunantwort die Schlafmenge und -intensität zuzunehmen, während stärkere Immunaktivierungen, die mit einer deutlichen Temperaturerhöhung und Aktivierung des HPA-Systems einhergehen, den Schlaf stören. Im Rah-

Tabelle 2: Effekte experimentell induzierter Infektionen auf Befinden und kognitive Funktionen bei gesunden Probanden (vereinfachte Darstellung, Überblick bei Smith et al., 1998)

	Infektion der oberen Atemwege (Corona-, Rhino-, Respiratory-Syncytial-Virus)	Influenza-Infektion (Influenza-A- oder -B-Virus)
Subjektive Aktiviertheit	↓	↓
Depressivität/Ängstlichkeit	=	↓
Aufmerksamkeit	=	↓
Psychomotorik	↓	=

men dieser Studien wurden auch die Auswirkungen von Endotoxin auf die subjektive Schläfrigkeit untersucht: Abhängig von der Stärke der Immunaktivierung und sehr wahrscheinlich auch der Tageszeit der Immunaktivierung scheinen sich Probanden schläfriger einzuschätzen als nach Placebogabe (Überblick bei Pollmächer et al., 2000).

Wirkungen von Endotoxin auf Befinden und kognitive Leistungen

Veränderungen von Stimmung und kognitiven Funktionen nach Endotoxingabe sind weit häufiger bei Tieren als bei Menschen untersucht worden. Tierexperimentell wurden verschiedene Verhaltensparadigmen eingesetzt, um Veränderungen des Explorationsverhaltens, des depressions- und angstbezogenen Verhaltens sowie der kognitiven Funktionen nach peripherer oder zentraler Endotoxingabe zu bewerten. Wie von Yirmiya und Mitarbeitern (2000) ausführlich dargestellt, führte die periphere Verabreichung von Endotoxin bei Ratten zu einer Zunahme der Anhedonie. Dieses Konzept beschreibt die Unfähigkeit, Freude zu empfinden, und gilt als wesentliches Kennzeichen depressiver Zustände. Hinsichtlich kognitiver Funktionen konnte in einer Reihe von Experimenten gezeigt werden, dass die periphere Gabe von Endotoxin bei Ratten die Konsolidierung von Informationen, also die Übertragung in das Langzeitgedächtnis, beeinträchtigt (Pugh et al., 1998). Ein grundsätzliches Problem bei solchen tierexperimentellen Studien besteht allerdings darin, dass die Gabe von Endotoxin bei Tieren generell zu einer Abnahme der motorischen Aktivität führt. Das macht es oft schwierig, Ergebnisse verschiedener Verhaltenstests zur Erfassung von depressions- oder angstähnlichen Zuständen und kognitiven Veränderungen beim Tier zu interpretieren.

In einer ersten humanexperimentellen Studie wurde bereits 1968 von Karacan und Mitarbeitern berichtet, dass sich gesunde Probanden nach abendlicher Endotoxingabe am nächsten Morgen signifikant ängstlicher fühlten. Allerdings könnte diese Stimmungsveränderung auch Folge des massiv in dieser Studie gestörten Nachtschlafes nach Gabe einer relativ hohen Endotoxindosis sein. Bei depressiven Patienten wiederum führte die abendliche Gabe von relativ hohen Endotoxinmengen zu einer signifikanten Verbesserung der depressiven Symptomatik am nächsten Morgen (Bauer et al., 1995). Auch hier ist allerdings nicht sicher, ob die Immunaktivierung *per se* diese Stimmungsveränderung bewirkt hat. Denkbar ist auch, dass sich die Patienten nur deswegen als weniger depressiv einschätzten, weil sie zuvor eine Reihe von unangenehmen Nebenwirkungen wie Gliederschmerzen, Muskelschmerzen oder Übelkeit erfahren hatten. Detailliert und umfassend sind die Wirkungen von Endotoxin auf Befinden und kognitive Leistungen erstmals durch Reichenberg und Mitarbeiter (2001) untersucht worden. In dieser Studie wurde *Salmonella-abortus-equi*-Endotoxin in einer Dosis von 0.8 ng/kg Körpergewicht intravenös um 9 Uhr morgens verabreicht. In der 2., 4. und 10. Stunde nach Injektion von Endotoxin oder Placebo absolvierten die Probanden eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie. Wie in Abbildung 1 dargestellt, führte Endotoxin zu prominenten Anstiegen der zirkulierenden Konzentrationen von

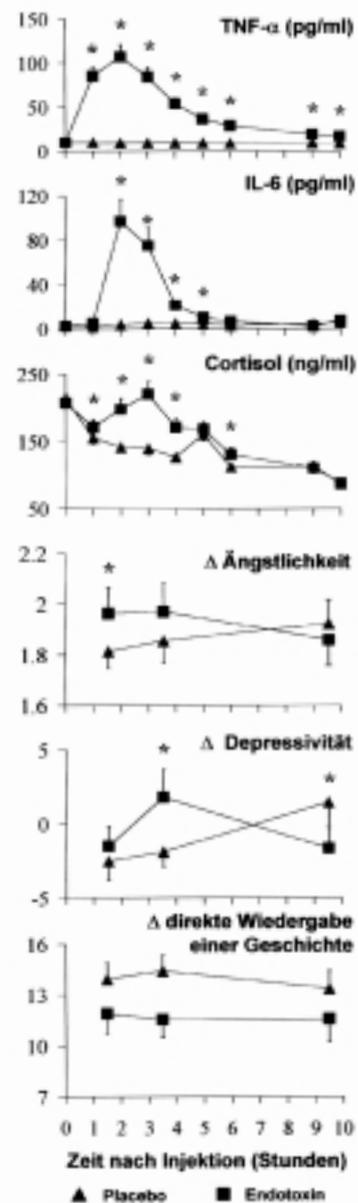


Abbildung 1: Wirkungen der i.v. Gabe von Endotoxin auf die Plasmaspiegel von Zytokinen und Hormonen, Befinden und kognitive Leistungen bei gesunden Probanden (adaptiert aus Reichenberg et al., 2001; weitere Details im Text)

Zytokinen, löslichen Zytokinrezeptoren, Cortisol und der Körpertemperatur. Im Zeitraum der maximalen Wirtsantwort, also zwischen der 2. und 4. Stunde nach Endotoxingabe, schätzten sich die Probanden als ängstlicher und depressiver ein als nach Gabe von Placebo. Zudem zeigten sie über alle Testzeitpunkte signifikant schlechtere Lern- und Gedächtnisleistungen. Davon betroffen waren die direkte und verzögerte Wiedergabe einer Geschichte, einer Zeichnung und einer Wortliste. Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen wurden durch die Endotoxingabe hingegen nicht beeinflusst. Da die hier verwendete Endotoxindosis nicht zu subjektiven Krankheitssymptomen wie Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Müdigkeit etc. führte, lassen sich diese Endotoxin-induzierten Be-

Tabelle 3: Zytokine, deren Verabreichung mit Beeinträchtigungen emotionaler und kognitiver Funktionen einhergeht

Stichprobe	Verabreichtes Zytokin	Ausgewählte Literatur
Kranke Probanden (erkrankt an Krebs, Multipler Sklerose, Hepatitis, HIV-Infektion)	IL-2 IFN- α IL-2 + TNF- α	McDonald et al., 1987; Meyers et al., 1994; Capuron et al., 2001a, 2001b
Gesunde Probanden	IL-6 IFN- α	Smith et al., 1988; Späth-Schwalbe et al., 1998, 2000
Tiere	IL-1, IL-2, IL-6 IFN TNF- α	Connor et al., 1998; Anisman und Merali, 1999; Pugh et al., 2001; Sammut et al., 2001

findens- und Leistungsveränderungen nicht einfach durch das Auftreten körperlicher Beschwerden erklären. Eine direkte Einflussnahme von Aspekten der Immunantwort auf Befinden und kognitive Leistungen wird damit wahrscheinlich. Wie im folgenden Abschnitt dargestellt, gibt es mittlerweile überzeugende Hinweise dafür, dass Zytokine eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung solcher infektionsinduzierter Befindens- und Leistungsveränderungen spielen.

Auswirkungen der Gabe oder Blockierung von Zytokinen auf Befinden und kognitive Leistungen

Zytokine

Zytokine bilden eine heterogene Gruppe von Polypeptiden, die zuerst im Rahmen der Zell-zu-Zell-Aktivierung innerhalb des Immunsystems entdeckt worden sind. Sie werden aber nicht nur von Immunzellen, sondern auch von Neuronen, Astrozyten und Gliazellen synthetisiert und freigesetzt. Rezeptoren für Zytokine finden sich auf fast allen Zellen, was eine enge Kommunikation zwischen immunologischem, endokrinem und zentralnervösem System ermöglicht (Besedovsky und del Rey, 1996). Unter physiologischen Bedingungen finden sich geringe Mengen von Zytokinen in der systemischen Zirkulation und auch im gesunden Gehirn (Vitkovic et al., 2000). Eine moderate Zunahme einiger Zytokine im ZNS wie auch in der Peripherie findet sich nach akutem psychologischen Stress (Maes et al., 1998; Maier et al., 1999) oder nach körperlicher Anstrengung (Moldoveanu et al., 2001). Deutlich erhöhte Zytokinspiegel schließlich können bei verschiedenen Erkrankungen auftreten.

Experimentelle oder therapeutische Verabreichung von Zytokinen

Beim Menschen sind die Auswirkungen von Zytokinen auf Befinden und kognitive Leistungen vornehmlich im Rahmen von Immuntherapien untersucht worden. Verabreicht wurden insbesondere IL-2 oder Interferon(IFN)- α an Patienten, die an Krebs, Multipler Sklerose, Hepatitis oder HIV-Infektion litten (Tab. 3). Im Verlauf der Zytokinbehandlung tritt generell eine Zunahme der subjektiven Müdigkeit und Erschöpf-

heit auf. Häufige Begleiterscheinungen sind ebenso eine Zunahme der depressiven und ängstlichen Gemüthsstimmung, die sich bereits in der ersten Behandlungswoche manifestieren kann (siehe Capuron et al., 2001b). Ferner sind Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, Lern- und Gedächtnisleistungen und der Psychomotorik nach Behandlungsintervallen zwischen 1 Woche und 31 Monaten berichtet worden. Die Schwere der beobachteten Veränderungen wird vornehmlich durch die verabreichte Dosis und die Dauer der Zytokinbehandlung determiniert (Valentine et al., 1998). So gehen niedrige Behandlungsdosierungen mit geringen oder gar keinen Stimmungs- und Leistungsbeeinträchtigungen einher, während hohe Dosierungen teilweise zu schweren neuropsychiatrischen Störungen führen können. Diese Untersuchungen an schwer erkrankten Patienten stützen die Hypothese, dass Zytokine an der Entwicklung depressiver/ängstlicher Symptome sowie an Aufmerksamkeits- und Gedächtnisbeeinträchtigungen beteiligt sind. Allerdings sind bei schwer erkrankten Patienten die Effekte der Zytokingabe auf Befinden und neuropsychologische Aspekte häufig schwierig von anderen Faktoren zu trennen: Zum einen könnten Patienten aufgrund erkrankungsbedingter psychosozialer Belastungen besonders vulnerabel für emotionale und kognitive Beeinträchtigungen sein. Zum anderen könnten die Befindens- und Leistungsbeeinträchtigungen im Rahmen der Zytokintherapie anstatt durch eine direkte Wirkung des verabreichten Zytokins durch körperliche Erkrankungssymptome verursacht sein.

Mehr Aufschluss über die stimmungs- und leistungsmodulierenden Effekte von Zytokinen erlauben systematische Untersuchungen an gesunden Stichproben. Die sind jedoch selten erfolgt: Bisher wurden in 2 Studien nach einmaliger Gabe von IFN- α Beeinträchtigungen der subjektiven Aktiviertheit und der Aufmerksamkeit berichtet (Smith et al., 1988; Späth-Schwalbe et al., 2000). In einer anderen Studie wurde nach intramuskulärer Gabe von IL-6 eine Abnahme des allgemeinen Wohlbefindens berichtet (Späth-Schwalbe et al., 1998). Diese Studien an gesunden Probanden zeigen, dass bereits die einmalige Gabe von IFN- α bzw. IL-6 stimmungs- und leistungsmodulierende Effekte hat.

Weit umfassender sind die Auswirkungen von Zytokinen bei Tieren untersucht worden: Intensiv wurden vor allem die

verhaltensmodulierenden Effekte von IL-1 studiert: Veränderungen, die nach peripherer oder zentraler Injektion von IL-1 β bei Ratten, Mäusen und Affen auftraten, bestanden in einer Zunahme des angst- und furchtbezogenen Verhaltens (Connor et al., 1998) und Beeinträchtigungen von Lernen und Gedächtnis (Pugh et al., 2001). Sowohl tier- als auch humanexperimentell gibt es also Hinweise, dass Zytokine wie IL-1, IL-2, IL-6 oder IFN- α Emotionen und Kognitionen beeinflussen. Einen weiteren Hinweis auf eine Beteiligung von Zytokinen an der Modulation von Stimmung und kognitiven Leistungen liefern Studien, bei denen die biologischen Wirkungen von Zytokinen blockiert wurden.

Blockierung der biologischen Wirkung von Zytokinen

Die Verabreichung verschiedener Zytokinrezeptorfragmente oder -antikörper zur Blockade der biologischen Wirkung von Zytokinen ist systematisch nur bei Tieren untersucht worden. Die Vorbehandlung mit solchen Zytokinblockern führte generell dazu, dass die bei Infektionen beobachteten Verhaltensänderungen vollständig blockiert oder zumindest deutlich abgeschwächt werden konnten. Zum Beispiel ließ sich bei Ratten die Endotoxin-induzierte Verminderung des sozialen Explorationsverhaltens oder die Beeinträchtigung in der Furchtkonditionierung durch die Vorbehandlung mit IL-1Ra oder dem antiinflammatorisch wirkenden Zytokin IL-10 signifikant abschwächen (Pugh et al., 1998; Bluthé et al., 1999). Solche Befunde untermauern eine direkte Beteiligung von Zytokinen an den Verhaltensänderungen, wie sie bei Infektionen und Immunaktivierungen auftreten.

Beim Menschen werden Zytokinantagonisten vornehmlich in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt. TNF-Hemmer haben sich als sehr wirksam in der Behandlung dieser Erkrankungen erwiesen. Häufig wurde ein sofortiges Verschwinden von Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Appetitmangel berichtet (siehe Forster und Michel, 2001). Solche schlagartigen Verbesserungen typischer subjektiver Krankheitssymptome lassen annehmen, dass auch Befinden und kognitive Funktionen durch die Hemmung der Entzündungsaktivität direkt positiv beeinflusst werden, allerdings gibt es hierzu noch keine systematischen Untersuchungen.

Mechanismen Zytokin-induzierter Befindens- und Leistungsveränderungen

Zytokine, die in der Peripherie sezerniert worden sind, können über verschiedene Wege das zentrale Nervensystem erreichen und dort Veränderungen von Befinden und kognitiven Leistungen bewirken (Überblick bei Dantzer et al., 2000): Wie in Abbildung 2 dargestellt, können peripher sezernierte Zytokine direkt auf das Gehirn wirken. So können Zytokine über die Zirkumventrikularorgane, an denen die Blut-Hirn-Schranke durchlässig ist, das Gehirn erreichen. Auch sind aktive Transportmechanismen beschrieben worden, durch die Zytokine die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Des Weiteren können Zytokine auch auf das Gehirn einwirken, ohne die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. So besteht die

Möglichkeit, dass Zytokine Rezeptoren auf Endothelzellen der Blutgefäße aktivieren und dort ihre eigene Synthese oder die Synthese anderer Substanzen (z. B. Prostaglandine) induzieren. Eine mögliche Kommunikation zwischen Peripherie und Zentralnervensystem könnte auch über die Einwirkung von Zytokinen auf afferente Nerven geschehen. So reagieren afferente Bahnen des Nervus vagus auf IL-1 β mit einer Aktivitätserhöhung, die Durchtrennung des Nervus vagus schwächt die Befindens- und Leistungsveränderungen nach peripherer Gabe von IL-1 β bei Tieren ab (Dantzer, 2001). Im Gehirn selbst finden sich Zytokinrezeptoren auf Neuronen, Gliazellen, Astrozyten und anderen Zellen. In limbischen Strukturen z. B., die allesamt an der Regulation kognitiver Funktionen und Emotionen beteiligt sind, finden sich Rezeptoren für IL-1, IL-6, TNF- α und andere Zytokine (Überblick bei Haas und Schauenstein, 1997). Eine Möglichkeit der Veränderung von Lern- und Gedächtnisleistungen durch Zytokine könnte darin bestehen, dass Zytokine die Langzeitpotenzierung in hippocampalen und kortikalen Arealen abschwächen (Jankowsky und Patterson, 1999). Solche Veränderungen der synaptischen Signalübertragung werden als zelluläre Mechanismen von Lernen und Gedächtnis angenommen. Eine andere Möglichkeit, wie Zytokine zu Befindens- und Leistungsveränderungen führen können, besteht in der Modulation zentralnervöser Mechanismen. Zytokine modulieren die Freisetzung einer ganzen Reihe von Neurotransmittern, z. B. Serotonin, Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Dopamin etc. Gerade CRH scheint für die Regulation von Depressivität, Ängstlichkeit und Gedächtnis eine zentrale Rolle zu spielen (Steckler und Holsboer, 1999). Die exakten Mechanismen, die den Befindens- und Leistungsveränderungen im Rahmen von Immunaktivierungen zugrunde liegen, sind allerdings noch ungewiss.

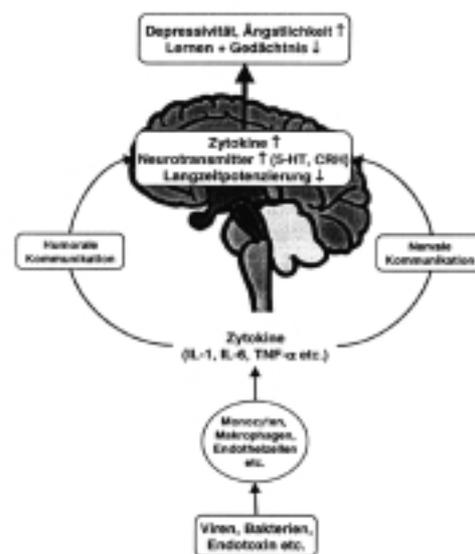


Abbildung 2: Mechanismen, über die Mikroorganismen und ihre Bestandteile auf Befinden und kognitive Leistungen wirken

Die Rolle von Zytokinen bei Befindens- und Leistungsveränderungen im Rahmen verschiedener Erkrankungen

Dysregulationen von Zytokinen sind bei allen der in Tabelle 1 angeführten immunologischen Erkrankungen beschrieben worden. Bei Patienten mit inaktivem systemischem Lupus erythematoses z. B. wurden erhöhte Serumspiegel beider löslichen TNF-Rezeptoren wie auch des löslichen IL-2-Rezeptors berichtet (Davas et al., 1999). Für Patienten mit atopischer Dermatitis waren erhöhte Plasmaspiegel von IFN- γ , IL-2 und IL-4 kennzeichnend (Niwa et al., 2000). Ferner ist bei Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom eine Reihe von Auffälligkeiten in der peripheren Zytokinproduktion berichtet worden, die an den neuropsychologischen Veränderungen ursächlich beteiligt sein könnten (Überblick bei Patarca-Montero et al., 2001). Häufig fehlt es allerdings an Studien, die die immunologischen Veränderungen mit den psychologischen Auffälligkeiten in Beziehung setzen, so dass nicht immer sicher ist, ob die immunologischen und psychologischen Veränderungen in einem direkten Zusammenhang stehen. Die bereits oben beschriebene Studie zu den Endotoxin-induzierten Veränderungen von Befinden und kognitiven Leistungen allerdings legt einen direkten Zusammenhang nahe: So gingen nach Endotoxingabe höhere Plasmaspiegel von TNF- α oder IL-6 mit vermehrter Depressivität und Ängstlichkeit sowie mit stärkeren Beeinträchtigungen von Lernen und Gedächtnis einher (Reichenberg et al., 2001). Dieser Zusammenhang bestand unabhängig vom Auftreten körperlicher Symptome und von der Aktivierung des HPA-Systems, was für direkte Effekte von Zytokinen auf emotionale und kognitive Funktionen spricht.

Auch bei neurodegenerativer Erkrankungen spielen Zytokine eine wichtige Rolle (Allan und Rothwell, 2001). Insbesondere bei der Alzheimerschen Erkrankung mehrten sich die Hinweise, dass IL-1 und IL-6 an der Pathophysiologie beteiligt sind (Rothwell und Luheshi, 2000): Im Gehirn von Patienten mit Alzheimer-Krankheit finden sich viele Hinweise auf Entzündungsprozesse, z. B. Aktivierung von Gliazellen, erhöhte Expression von IL-1 und manchmal auch die Invasion von Immunzellen ins ZNS. Es gibt auch einige Hinweise dafür, dass die langjährige Einnahme von antiinflammatorisch wirkenden Substanzen das Risiko, an der Alzheimer-Demenz zu erkranken, reduziert (McGeer et al., 1996). Darüber hinaus wurde in neueren Studien gezeigt, dass Polymorphismen in Genen, die IL-1, IL-6 oder TNF- α encodieren, mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für die Alzheimersche Erkrankung assoziiert sind (Überblick bei McGeer und McGeer, 2001) und mit einer schnelleren Abnahme kognitiver Leistungen einhergehen (Murphy et al., 2001). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Entzündungsprozesse für die Entstehung und den Verlauf der Alzheimer-Krankheit eine wesentliche Rolle spielen.

Zytokin-induzierte Veränderungen von Befinden und kognitiver Funktionen sind möglicherweise auch bei Erkrankungen bedeutsam, bei denen man zunächst nicht an eine Beteiligung immunologischer Prozesse denkt. Ein Beispiel dafür ist das Overtraining-Phänomen, das bei Athleten nach exzessivem Training auftreten kann und u. a. durch persistierende Erschöpfung, Beeinträchtigungen von Stimmung und Leis-

tung charakterisiert ist (siehe Mackinnon, 2000). Vermutet wurde, dass Gewebe-/Gelenkschädigungen zu einer vermehrten Produktion proinflammatorischer Zytokine führen, die dann Veränderungen von Stimmung und Leistung verursachen (Smith, 2000).

Auch bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wurden Zytokinveränderungen berichtet. Bei der Major Depression wurden insbesondere erhöhte Konzentrationen von IL-6 und dem löslichen IL-6-Rezeptor gefunden (Maes, 1999). Darauf basierend wurde postuliert, dass die Aktivierung von peripheren Blut-Monozyten und T-Lymphozyten eine Rolle in der Ätiologie der Major Depression spielen könnte (Maes et al., 1995). Allerdings sind solche Befunde schwer zu replizieren (Haack et al., 1999; Kagaya et al., 2001). Auch bei schizophrenen Erkrankungen sind Veränderungen der peripheren Zytokinproduktion festgestellt worden. Häufig wurde eine verminderte Produktion von IL-2 und IFN- γ gefunden, während die zirkulierenden Konzentrationen von löslichem IL-2-Rezeptor in den meisten Studien erhöht waren (siehe Rothermundt et al., 1998). Als Faktoren, die solchen Veränderungen in der Zytokinproduktion zugrunde liegen könnten, wurden autoimmune Prozesse, Virusinfektionen und die Aktivierung endogener Retroviren vorgeschlagen. So wurde erst kürzlich berichtet, dass die Bornavirus-Infektionsrate bei depressiven Erkrankungen bei annähernd 100% lag (Bode et al., 2001). Im Vergleich dazu betrug die Infektionsrate bei gesunden Probanden nur etwa 30%. Allerdings wurden gegen diese Befunde gravierende methodische Einwände erhoben (Lieb et al., 1997). Ebenso gibt es bei schizophrenen Störungen Hinweise, dass endogene Retroviren eine Rolle bei der Ätiopathogenese spielen (Yolken et al., 2000). So war bei etwa 30% der Patienten, die erst vor kurzem an einer Schizophrenie erkrankt waren, RNA eines bestimmten Retrovirus-Typs im Liquor nachweisbar. Bei den Kontrollprobanden hingegen fand sich dieser Retrovirus-Typ gar nicht (Karlsson et al., 2001). Solche Ergebnisse lassen vermuten, dass zumindest bei einem Teil depressiver und schizophrener Störungen immunologische Faktoren an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind. Ob jedoch ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen immunologischen Auffälligkeiten und psychiatrischen Erkrankungen besteht, kann nicht immer zweifelsfrei beantwortet werden. Zum Beispiel können die häufig berichteten Abweichungen in der Zytokinproduktion bei psychiatrischen Erkrankungen auch einfach Folge einer unspezifischen Stressreaktion sein und mit der Erkrankung *per se* nur in einem mittelbaren Zusammenhang stehen.

Zusammenfassung und klinische Implikationen

Häufige Begleiterscheinung vieler Erkrankungen sind Beeinträchtigungen der Stimmung und der kognitiven Leistungen. Die Vermittlung solcher Reaktionen scheint zumindest teilweise direkt durch Zytokine, insbesondere IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α und IFN, zu erfolgen. Eine Möglichkeit in der Behandlung solcher Stimmungs- und Leistungseinbußen könnte daher in der Modifikation der Sekretion und Wirkung von Zytokinen bestehen. Solche Modifikationen könnten die

Wiederherstellung der Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen zum Ziel haben, z. B. die Balance zwischen IL-1 und IL-1Ra. Im Rahmen rheumatischer Erkrankungen sind die Effekte von IL-1Ra und auch TNF-Blockern auf Entzündungsprozesse bereits beschrieben worden (Bresnihan, 2001; Forster und Michel, 2001). Die Auswirkungen solcher Antagonisten auf Stimmung und kognitive Leistungen sind allerdings noch nicht systematisch untersucht worden. Tierversuche haben aber bereits überzeugende Hinweise dafür geliefert, dass Verhaltensänderungen im Rahmen von Infektionen und Immunaktivierungen durch solche Antagonisten rückgängig zu machen sind. Für die Behandlung lang anhaltender Stimmungs- und Leistungsbeeinträchtigungen, die Folge einer Dysregulation im Zytokinnetzwerk sind, könnten sich solche regulierenden Veränderungen der Wirkung von Zytokinen in der Zukunft als hilfreich erweisen.

Literatur

- Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A: The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57:496-500
- Allan SM, Rothwell NJ: Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:734-44
- Anisman H, Merali Z: Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:199-233
- Baldeweg T, Catalan J, Pugh K, Gruzeller J, Lovett E, Scurlock H, Burgess A, Riccio M, Hawkins D: Neurophysiological changes associated with psychiatric symptoms in HIV-infected individuals without AIDS. *Biol Psychiatry* 1997;41:474-87
- Bauer J, Hohagen F, Gimmel E, Bruns F, Lis S, Krieger S, Ambach W, Guthmann A, Grunze H, Fritsch-Montero R, Weissbach A, Ganter U, Frommberger U, Riemann D, Berger M: Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression. *Biol Psychiatry* 1995;38:611-21
- Besedovsky HO, del Rey A: Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:64-102
- Bluthé RM, Castanon N, Pousset F, Bristow A, Ball C, Lestage J, Michaud B, Kelley KW, Dantzer R: Central injection of IL-10 antagonizes the behavioural effects of lipopolysaccharide in rats. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:301-11
- Bode L, Reckwald P, Severus WE, Stoyloff R, Ferszt R, Dietrich DE, Ludwig H: Borna disease virus-specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies - the key marker tripart determining infection and prevailing in severe mood disorders. *Mol Psychiatry* 2001;6:481-91
- Bresnihan B: The prospect of treating rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Bio-Drugs* 2001;15:87-97
- Burrell R: Human responses to bacterial endotoxin. *Circ Shock* 1994;43:137-53
- Capuron L, Lamarque D, Dantzer R, Goodall G: Attentional and mnemonic deficits associated with infectious disease in humans. *Psychol Med* 1999;29:291-7
- Capuron L, Ravaut A, Dantzer R: Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med* 2001a;63:376-86
- Capuron L, Ravaut A, Gualde N, Bosmans E, Dantzer R, Maes M, Neveu PJ: Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2001b;26:797-808
- Chrousos GP: Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S275-S291
- Connor TJ, Song C, Leonard BE, Merali Z, Anisman H: An assessment of the effects of central interleukin-1 β , -2, -6, and tumor necrosis factor- α administration on some behavioural, neurochemical, endocrine and immune parameters in the rat. *Neuroscience* 1998;84:923-33
- Cote KA, Moldofsky H: Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:2014-23
- Dantzer R: Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001;15:7-24
- Dantzer R, Konsman JP, Bluthé RM, Kelley KW: Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Auton Neurosci* 2000;85:60-5
- Davas EM, Tsirogianni A, Kappou I, Karamitsos D, Economidou I, Dantis PC: Serum IL-6, TNF α , p55 srTNF α , p75sr TNF α , srIL-2 α levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1999;18:17-22
- Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA: Psychological aspects of systemic lupus erythematosus: cognitive function, mood, and self-report. *J Rheumatol* 1997;24:998-1003
- Dieperink E, Willenbring M, Ho SB: Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000;157:867-76
- Ford H, Trigwell P, Johnson M: The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998;45:33-8
- Forster A, Michel BA: Klinische Erfahrung mit TNF-Blockern. *Z Rheumatol* 2001;60:319-25
- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, Pollmächer T: Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 1999;33:407-18
- Haas HS, Schauenstein K: Neuroimmunomodulation via limbic structures - the neuroanatomy of psychoimmunology. *Prog Neurobiol* 1997;51:195-222
- Hall SR, Smith AP: Behavioural effects of infectious mononucleosis. *Neuropsychobiology* 1996;33:202-9
- Hashiro M, Okumura M: The relationship between the psychological and immunological state in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1998;16:231-5
- Holsboer F: The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:477-501
- Huysen BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R: Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:2230-7
- Jankowsky JL, Patterson PH: Cytokine and growth factor involvement in long-term potentiation. *Mol Cell Neurosci* 1999;14:273-86
- Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M, Fukue-Saeki M, Saeki T, Yamawaki S, Uchitomi Y: Plasma concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor α of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology* 2001;43:59-62
- Karacan I, Wolff SM, Williams RL, Hirsch CJ, Webb WB: The effects of fever on sleep and dream patterns. *Psychosomatics* 1968;9:331-9
- Karlsson H, Bachmann S, Schröder J, McArthur J, Torrey EF, Yolken RH: Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4634-9
- Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR: Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000;6:131-6

- Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE: Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:716-20
- Lieb K, Hallensleben W, Czygan M, Stitz L, Staeheli P: No Borna disease virus-specific RNA detected in blood from psychiatric patients in different regions of Germany. The Bornavirus Study Group. *Lancet* 1997;350:1002
- Mackinnon LT: Overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immunol Cell Biol* 2000;78:502-9
- Maes M: Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:25-46
- Maes M, Smith R, Scharpe S: The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:111-6
- Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, Bosmans E, De Meester I, Benoy I, Neels H, Demedts P, Janca A, Scharpe S, Smith RS: The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 1998;10:313-8
- Maier SF, Nguyen KT, Deak T, Milligan ED, Watkins LR: Stress, learned helplessness, and brain interleukin-1 β . *Adv Exp Med Biol* 1999;461:235-49
- McDonald EM, Mann AH, Thomas HC: Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant α -interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet* 1987;2:1175-8
- McGeer PL, McGeer EG: Polymorphisms in inflammatory genes and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:1790-2
- McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996;47:425-32
- Meyers CA: Neurocognitive dysfunction in cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:75-9
- Meyers CA, Valentine AD, Wong FC, Leeds NE: Reversible neurotoxicity of interleukin-2 and tumor necrosis factor: correlation of SPECT with neuropsychological testing. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:285-8
- Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN: The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001;31:115-44
- Murphy GMJ, Claassen JD, DeVoss JJ, Pascoe N, Taylor J, Tinklenberg JR, Yesavage JA: Rate of cognitive decline in AD is accelerated by the interleukin-1 alpha -889 *1 allele. *Neurology* 2001;56:1595-7
- Niwa Y, Akamatsu H, Sumi H, Ozaki Y, Abe A: Evidence for degradation of cytokines in the serum of patients with atopic dermatitis by calcium-dependent protease. *Arch Dermatol Res* 2000;292:391-6
- Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ: Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:2125-33
- Patarca-Montero R, Antoni M, Fletcher MA, Klimas NG: Cytokine and other immunologic markers in chronic fatigue syndrome and their relation to neuropsychological factors. *Appl Neuropsychol* 2001;8:51-64
- Pirl WF, Roth AJ: Diagnosis and treatment of depression in cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 1999;13:1293-301
- Pollmächer T, Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D, Mullington J: Schlaf und Schläfrigkeit im Rahmen von Infektionen und im Rahmen experimenteller Immunmodulation beim Menschen. *Somnologie* 2000;4:68-78
- Poutiainen E: Cognitive deficits and emotional disorders in HIV-1 infected individuals. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:429-35
- Pugh CR, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF, Rudy JW: The immune system and memory consolidation: a role for the cytokine IL-1 β . *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:29-41
- Pugh CR, Kumagawa K, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF, Rudy JW: Selective effects of peripheral lipopolysaccharide administration on contextual and auditory-cue fear conditioning. *Brain Behav Immun* 1998;12:212-29
- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmächer T: Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:445-52
- Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H: Immunological dysfunction in schizophrenia: a systematic approach. *Neuropsychobiology* 1998;37:186-93
- Rothwell NJ, Luheshi GN: Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends Neurosci* 2000;23:618-25
- Sammur S, Goodall G, Muscat R: Acute interferon- α administration modulates sucrose consumption in the rat. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:261-72
- Sapolsky RM: Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:925-35
- Smith AP, Thomas M, Brockman P, Kent J, Nicholson KG: Effect of influenza B virus infection on human performance. *Br Med J* 1993;306:760-1
- Smith AP, Thomas M, Kent J, Nicholson K: Effects of the common cold on mood and performance. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:733-9
- Smith AP, Tyrrell DAJ, Barrow GI, Higgins PG, Willman JS, Bull S, Coyle KB, Trickett S: Mood and experimentally-induced respiratory virus infections and illnesses. *Psychology and Health* 1992;6:205-12
- Smith AP, Tyrrell D, Coyle K, Higgins P: Effects of interferon alpha on performance in man: a preliminary report. *Psychopharmacology* 1988;96:414-6
- Smith LL: Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:317-31
- Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, Fehm HL, Born J: Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1573-9
- Späth-Schwalbe E, Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J: Interferon- α acutely impairs sleep in healthy humans. *Cytokine* 2000;12:518-21
- Steckler T, Holsboer F: Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biol Psychiatry* 1999;46:1480-508
- Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P: Mood and cognitive side effects of interferon- α therapy. *Semin Oncol* 1998;25:39-47
- Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C: "Inflammatory" cytokines: neuro-modulators in normal brain? *J Neurochem* 2000;74:457-71
- Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Avitsur R, Shavit Y, Ovadia H, Weidenfeld J, Morag A, Pollmächer T: Illness, cytokines and depression. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:478-87
- Yolken RH, Karlsson H, Yee F, Johnston-Wilson NL, Torrey EF: Endogenous retroviruses and schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:193-9

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Pollmächer

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Kraepelinstraße 10, 80804 München

TEL:089 30622 429

FAX:089 30622 562

E-mail: topo@mpipsykl.mpg.de