

## Kongress der europäischen psychiatrischen Gesellschaft (EPA) 2015:

# Genetik, Parasiten, systemische Inflammation und ihre Bedeutung bei psychiatrischen Erkrankungen

«Excellence in Psychiatry across Europe: Practice, Education, Research», so lautete das Motto am diesjährigen EPA in Wien. Die Bedeutung der Forschung unterstrichen neue oder wenig bekannte Konzepte und pathophysiologische Überlegungen zu wichtigen psychiatrischen Erkrankungen wie Autismus oder schizophrenen Psychosen.

**P**sychostrische Erkrankungen führen zu deutlichen, in der Bildgebung nachweisbaren Veränderungen im Gehirn. Interessanterweise ist davon jedoch nur ein Teil der Patientenpopulation betroffen.

Dies könne, so Prof. Dr. Thomas Hajek, Dalhousie University, Kanada, in Zusammenhang mit den bei psychiatrischen Patienten generell häufigen Komorbiditäten stehen. So zeigen bipolare Patienten beispielsweise ein dreifach erhöhtes Diabetesrisiko. Hajek: «Gleichzeitig ist Diabetes in dieser Population aber unterdiagnostiziert.» Oftmals sind es die Psychiater, die den Diabetes diagnostizieren. Die Gründe für die hohe Inzidenz und Prävalenz sind nicht vollständig geklärt. Diabetogene Medikamente spielen zweifellos eine gewisse Rolle, erklären das Phänomen jedoch nur zum Teil. Diabetes ist bei bipolarer Erkrankung mit einem ungünstigeren Verlauf assoziiert. Gemäss rezenten Daten sprechen bipolare Patienten, die zusätzlich unter Diabetes leiden, deutlich schlechter auf die Therapie an (1).

Eine mögliche Erklärung liege in den ungünstigen Wirkungen, die der Diabetes mellitus bei psychiatrisch auffälligen Patienten auf das zentrale Nervensystem ausübt. Hajek nennt makro- und mikrovaskuläre Komplikationen sowie einen Mangel an neurotrophen Faktoren. So konnten bei bipolaren Patienten mit Diabetes im Vergleich zu bipolaren Patienten ohne Diabetes niedrigere Spiegel von Markern des neuronalen Stoffwechsels nachgewiesen werden (2). Innerhalb der bipolaren Patientenpopulation korreliert ein Diabetes mellitus auch mit einer Atrophie bestimmter Hirnstrukturen, insbesondere des Hippocampus. Die ungünstigen Einflüsse des Diabetes auf das Gehirn können jedoch im Allgemeinen durch eine konsequente Behandlung des Diabetes minimiert werden. Ob davon im Speziellen auch bipolare Diabetiker profitieren, ist nicht geklärt. Daten zur Wirksamkeit von Interventionen in dieser Population stehen bis anhin noch aus.

### Kognitiver Abbau durch Toxoplasmose

Nicht nur die bipolare Erkrankung, sondern auch die schizophrenen Psychosen führen zu kognitivem Abbau mit in der Bildgebung nachweisbaren Schäden im Gehirn. Im Fall der schizophrenen Psychosen sind allerdings nur bestimmte Patienten betroffen. Einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung neurologischer Defizite könnte die Infektion mit einem bis anhin für harmlos gehaltenen Parasiten darstellen: *Toxoplasma gondii*. Das Protozoon persistiert im Bradyzoiten-Stadium in Form von Gewebezysten lebenslang in der Muskulatur, aber auch im Gehirn oder in der Netzhaut infizierter Tiere und Menschen. Je nach geografischer Region sind bis zu 70 Prozent der erwachsenen Bevölkerung betroffen. Die Prävalenz in Europa ist hoch und liegt in einigen Ländern weit über 50 Prozent. Aufgrund der grossen Verbreitung ging man davon aus, dass eine Toxoplasmose harmlos ist – ausser in der Schwangerschaft oder unter Immunsuppression. Allerdings gibt es Ungereimtheiten. So berichtet Dr. Jiri Horacek von der Prager Karlsuniversität, dass Patienten mit Schizophrenien und komorbider Toxoplasmose relativ rasch deutliche neurologische Defizite entwickeln, die bei «rein psychotischen», nicht infizierten Patienten ausbleiben. Diese Defizite lassen sich auch als Verlust an grauer Substanz in der Magnetresonananz (MR) quantifizieren (3). Untersuchungen zeigen, dass die Kombination von schizophrenen Psychosen und Toxoplasmose die graue Substanz reduziert, während eine latente Toxoplasmose alleine keinen derartigen Effekt hat. Horacek und seine Gruppe gehen sogar so weit, einen eigenen Phänotyp der schizophrenen Psychose anzunehmen. Generell mehren sich die Hinweise auf Zusammenhänge zwischen *Toxoplasma gondii* und psychiatrischen Erkrankungen, wie Dr. Guillaume Fond von der psychiatrischen Abteilung der Université Paris-Est Créteil betont. Er weist auf mehr als 50 Studien zur Prävalenz von Toxoplasmose-Infektionen bei Patienten mit Schizophrenien sowie eine Metaanalyse, die

eine deutliche Assoziation mit einer Odds Ratio von 2,7 im Vergleich zu nicht infizierten Personen erkennen lässt. In einem Rechenmodell konnten zwischen 13,7 und 30,6 Prozent aller schizophrenen Psychosen auf *Toxoplasma gondii* zurückgeführt werden (4). Ob dieser Zusammenhang kausal ist oder nicht, beziehungsweise welche Kofaktoren erforderlich sind, damit die Bradyzoiten im Gehirn eine schizophrene Psychose auslösen, ist nicht geklärt. Einerseits erscheint die Toxoplasmose in statistischen Rechenmodellen als potentester Risikofaktor für schizophrene Psychosen überhaupt, andererseits spiegeln sich die weltweit sehr unterschiedlichen Prävalenzzahlen der Toxoplasma-Infektion nicht in der (weltweit ziemlich gleichförmig bei 1% liegenden) Prävalenz der schizophrenen Psychosen wider. Auch die Theorie, dass sich Menschen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis häufiger mit *Toxoplasma* infizieren könnten, wird von epidemiologischen Daten nicht gestützt, da die Toxoplasmose-Prävalenz bereits zu Beginn der Erkrankung deutlich höher liegt als in der gesunden Bevölkerung.

Theorien zu möglichen pathophysiologischen Zusammenhängen gibt es. So werden Mäuse nach einer Ansteckung mit *Toxoplasma* verhaltensauffällig und bleiben dies auch nach Abheilen der akuten Phase der Infektion (5). Ein Schlüssel könnte im Dopaminstoffwechsel liegen. Gestörte Dopaminspiegel werden bei vielen psychiatrischen Erkrankungen beobachtet, und *Toxoplasma* ist in der Lage, Dopamin zu produzieren. Leider ist eine medikamentöse Eradikation des Parasiten im Bradyzoiten-Stadium nicht möglich. Allerdings zeigen zahlreiche psychiatrische Medikamente mehr oder weniger ausgeprägte antitoxoplasmatische Aktivität. Dies gilt beispielweise für Haloperidol, aber auch für Valproat, das in seiner Wirksamkeit gegen Toxoplasmose mit dem Antibiotikum Trimethoprim vergleichbar ist (6). Die Einflüsse einer antitoxoplasmatisch wirksamen psychiatrischen Medikation wollen Dr. Fond und seine Gruppe prospektiv im Rahmen einer Studie mit knapp 300 zufällig ausgewählten Patienten mit bipolarer Störung oder einer schizophrenen Psychose untersuchen (7).

Ein weiteres mögliches Bindeglied zwischen der Toxoplasmose und psychiatrischen Erkrankung ist eine durch die Bradyzoiten verursachte chronische Entzündung. Dazu Fond: «Es ist heute weitgehend akzeptiert, dass eine schizophrene Psychose durch die Kombination von

genetischer Disposition mit Umweltfaktoren entsteht. Wir kennen heute eine ganze Reihe von Noxen, die das Risiko für die Entwicklung einer schizophrenen Psychose erhöhen. Dazu gehören Traumata in der frühen Kindheit ebenso wie Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft. Viele dieser Faktoren könnten in Zusammenhang mit einer Aktivierung des Immunsystems stehen. Möglicherweise gibt es jedoch auch bestimmte Mikroorganismen, die psychische Erkrankungen zumindest begünstigen.»

### Bei Psychotikern die Entzündung behandeln

Auch ein Einfluss systemischer Inflammation auf psychiatrische Erkrankungen wird immer deutlicher. Mittlerweile gibt es Studienergebnisse, die eine Wirksamkeit antiinflammatorischer Therapien nahelegen. Menschen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zeigen jedenfalls eine mehr oder weniger deutliche Dysbalance des Immunsystems, wie Prof. Dr. Norbert Müller von der Ludwig-Maximilians-Universität in München ausführt. Konkret steht eine reduzierte zelluläre Typ-1-Immunantwort einer proinflammatorischen Aktivierung des Immunsystems gegenüber. Menschen mit schizophrenen Psychosen werden im Vergleich zu Gesunden häufiger positiv auf IgG-Antikörper gegen Chlamydia trachomatis, Herpes simplex und Epstein-Barr-Virus getestet. Angesichts dieser Befunde stellt sich die Frage, ob eine antiinflammatorische Therapie die Behandlungsergebnisse bei Menschen mit Schizophrenien verbessern kann. In der Tat erhöhte Celecoxib in der Akutbehandlung des schizophrenen Schubs im Vergleich zu Placebo die Wirksamkeit von Risperidon (8). Diese Ergebnisse konnten bei chronischer Schizophrenie bestätigt werden (9). Ähnliche Ergebnisse wurden mit anderen Antipsychotika und anderen antiinflammatorischen Medikamenten (inklusive Aspirin) erzielt. Auch eine Metaanalyse fand einen signifikanten augmentativen Effekt der COX-2-Inhibition auf die antipsychotische Therapie. Allerdings geben die Autoren zu bedenken, dass es sich nach wie vor um kleine Patientenzahlen handle und eine generelle Empfehlung daher nicht abgegeben werden könne (10). Ein Publication Bias mag ebenfalls im Spiel sein. Denn eine weitere Metaanalyse, die zusätzlich drei unpublizierte Arbeiten einschloss, fand deutlich geringere und nur mehr

teilweise signifikante Resultate (11). Mittlerweile wurde die Strategie der adjunktiven COX-2-Inhibition auch bei Depression versucht. Auch hier zeigt eine Metaanalyse gute Wirksamkeit, die Belastbarkeit der Daten wird jedoch kritisch betrachtet (12). Studien laufen auch mit für die Industrie interessanteren Medikamenten, insbesondere TNF-alpha-Antagonisten.

### Autismus und ADHS: fließende Grenzen

Verändert hat sich in den vergangenen Jahren nicht zuletzt auch die Sicht auf Autismus und das Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS). Während diese beiden Diagnosen einander bis vor Kurzem ausschlossen, haben aktuelle Forschungen gezeigt, dass beide Störungen der Entwicklung des Nervensystems (Neurodevelopmental Disorders) nicht nur gemeinsam auftreten können, sondern dass dies bei sehr vielen Betroffenen tatsächlich auch der Fall ist. Charakteristisch für neurologische Entwicklungsstörungen sind ein Beginn in der frühen Kindheit und ihr fortgesetztes Bestehen bis ins Erwachsenenalter. Neben Autismus und ADHS gehören auch motorische Störungen wie Dyspraxie oder Tics sowie spezifische Lernschwächen zu den neurologischen Entwicklungsstörungen. Dazu Prof. Dr. Philip Asherson vom Londoner King's College: «In Diskussion steht die Verbindung der Schizophrenien zu dieser Gruppe von Syndromen. Neurologische Entwicklungsstörungen ziehen häufig psychiatrische Krankheitsbilder wie Angststörungen, Depression oder Sucht nach sich.» Sowohl Autismus als auch ADHS können sich sehr vielfältig präsentieren, sodass sich mittlerweile die Frage stelle, ob es sich nicht «um zwei sich überlappende Störungen» handle. Einige Autoren fanden bei mehr als 40 Prozent der untersuchten autistischen Patienten auch ein ADHS und bei mehr als 20 Prozent der ADHS-Patienten autistische Persönlichkeitsmerkmale (14). Auch Assoziationen mit kognitiven Behinderungen, eingeschränkten exekutiven Funktionen und auffälligen Reaktionszeiten sind bekannt. Möglicherweise handle es sich daher bei Autismus und ADHS um zwei Facetten einer breiteren neurologischen Entwicklungsstörung, die durch genetische Faktoren und Umwelteinflüsse bedingt wird. Asherson bezeichnet die Einteilung der Symptome und die Zuordnung zu bestimmten Krankheitsbildern

daher als «etwas willkürlich». Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zeigen genetische Verbindungen zwischen ADHS und Schizophrenie, aber auch zwischen ADHS und Depression. Dahinter stehen bestimmte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) an mehreren Loci, die mit der Signalübertragung durch Kalziumkanäle zu tun haben und bei einer Vielzahl von neurologischen Entwicklungsstörungen gefunden werden (15). Asherson: «Wir können heute neurologische Entwicklungsstörungen nicht mehr als getrennte Einheiten betrachten, die sozusagen ausserhalb der klassischen Psychiatrie existieren.»

Reno Barth

#### Referenzen:

1. Calkin CV et al.: Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2015 Jan; 206(1): 52–7.
2. Hajek T et al.: Type 2 diabetes mellitus: a potentially modifiable risk factor for neurochemical brain changes in bipolar disorders. *Biol Psychiatry*. 2015 Feb 1; 77(3): 295–303.
3. Horacek J et al.: Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Oct; 13(7): 501–9.
4. Smith G: Estimating the population attributable fraction for schizophrenia when *Toxoplasma gondii* is assumed absent in human populations. *Prev Vet Med*. 2014 Dec 1; 117(3–4): 425–35.
5. Ingram WM et al.: Mice infected with low-virulence strains of *Toxoplasma gondii* lose their innate aversion to cat urine, even after extensive parasite clearance. *PLoS One*. 2013; 8(9): e75246.
6. Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R: Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res*. 2003 Aug 1; 62(3): 237–44.
7. Fond G et al.: Treatment with anti-toxoplasmic activity (TATA) for toxoplasma positive patients with bipolar disorders or schizophrenia: A cross-sectional study. *J Psychiatr Res*. 2015 Apr; 63: 58–64.
8. Müller N et al.: Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002 Jun; 159(6): 1029–34.
9. Akhondzadeh S et al.: Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2007 Feb; 90(1–3): 179–85.
10. Sommer IE et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2012 Apr; 73(4): 414–9.
11. Nitta M et al.: Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2013 Nov; 39(6): 1230–41.
12. Köhler O et al.: Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2014 Dec 1; 71(12): 1381–91.
13. Ronald A et al.: Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 May; 49(5): 535–42.
14. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013 Apr 20; 381(9875): 1371–9.

Quelle: 23<sup>rd</sup> Congress of the European Psychiatric Association (EPA) am 29. März in Wien, Symposien «New Insights in Mental Disorders and Metabolism», «Infection, Immunity and Mental Disorders» und «Neurodevelopmental Disorders across Lifespan. An Overview».