

# Antiinflammatorische Therapien bei psychiatrischen Erkrankungen

## Schizophrene und depressive Störungen

Evelyn Anna Wallnöfer und Georg Juckel, Bochum

Schon früh in der Geschichte der Psychiatrie wurde angenommen, dass psychische Symptome und immunologische Prozesse in einem kausalen Zusammenhang stehen könnten. Seit Anfang der 90er-Jahre nehmen die Erkenntnisse über immunologische Mechanismen bei psychiatrischen Erkrankungen stetig zu. Dieser Übersichtsartikel beleuchtet die inflammatorischen Prozesse bei der Schizophrenie und der depressiven Störung und die Anwendung antiinflammatorischer Substanzen in klinischen Studien. Randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen zeigen für beide Krankheitsbilder, dass der Einsatz antiinflammatorischer Substanzen als Add-on-Therapie hinsichtlich Symptomreduktion von Vorteil sein kann, bei geringen unerwünschten Wirkungen. Positive Effekte wurden für Cyclooxygenase(COX)-1- und COX-2-Hemmer, Minocyclin, Omega-3-Fettsäuren, Statine, N-Acetylcystein, Hormonpräparate, Pioglitazon und monoklonale Antikörper gezeigt. Dies sind vielversprechende Ergebnisse, die als Basis für weiterführende kontrollierte Studien zur Schaffung einer besseren Evidenzlage dienen können.

**Schlüsselwörter:** Schizophrenie, Depression, Neuroinflammation, antiinflammatorische Substanzen, klinische Studien

**Psychopharmakotherapie 2021;28:230–42.**

Sowohl schizophrene als auch depressive Störungen sind einschneidende, oft lebenslange Erkrankungen, bei denen trotz leitliniengerechter Behandlung schwere und chronifizierte Verläufe auftreten können.

Die Schizophrenie mit den Leitsymptomen formale Denkstörung, Wahn, Halluzinationen, motorische Symptome (Katatonie) und Negativsymptomatik [5] tritt meist bereits im frühen Erwachsenenalter auf, wobei sich üblicherweise Jahre vor einer ersten produktiv-psychotischen Episode ein Prodromalstadium, also Vor- oder Frühstadium der Erkrankung, mit vorherrschender unspezifischer und Negativsymptomatik findet [61]. Obwohl der Verlauf der Erkrankung seit Einführung der Antipsychotika in den 50er-Jahren positiv beeinflusst werden konnte, ist die Erkrankung mit durchschnittlich 14,5 Jahren an potenziellem Lebenszeitverlust verbunden [53]. Die Lebenszeitprävalenz beträgt 1% [58, 85]. In der medikamentösen Therapie werden Dopaminrezeptor-Antagonisten bzw.



### Anti-inflammatory drugs in psychiatric disorders: schizophrenia and depressive disorder

Early in the history of psychiatry it has been assumed that psychiatric symptoms and immunological processes could be related. Knowledge about immunological mechanisms in psychiatric diseases has been steadily increasing since the beginning of the 1990s. This review article examines the inflammatory pathophysiological processes in schizophrenia and depressive disorder and the use of anti-inflammatory drugs in clinical studies. Randomised controlled studies and meta-analyses show a positive effect of adjunct treatment with anti-inflammatory substances in terms of symptom reduction with few side effects. Positive effects have been shown for COX-1 and COX-2 inhibitors, minocycline, omega-3 fatty acids, statins, N-acetylcysteine, hormones, pioglitazone and monoclonal antibodies. These are promising results to be used as basis for further clinical research in order to achieve better evidence.

**Key words:** Schizophrenia, depressive disorder, neuroinflammation, anti-inflammatory drugs, clinical studies

-Partialagonisten eingesetzt, die abhängig vom Rezeptorprofil jedoch zu unterschiedlichen, teils sehr einschränkenden unerwünschten Wirkungen wie extrapyramidal-motorischer Symptomatik und metabolischen Entgleisungen führen können.

Depressionen zählen zu den meistverbreiteten psychischen Störungen und ihre Behandlungsprävalenz hat in den vergangenen Jahrzehnten stark zugenommen. Die Prävalenz liegt in Deutschland bei ungefähr 15% [131], die Lebenszeitprävalenz bei 16 bis 20% [35]. Bei den DALYs (Disability-adjusted life years = verlorene gesunde Lebensjahre) lag die Depression im Jahr 2010 in Deutschland auf Rang sieben bei den Männern und auf Rang drei bei den Frauen [104]. Leitsymptome sind gedrückte Stimmung, verminderter Antrieb und vermindertes Empfinden von Freude und Interessen. Die medikamentöse leitliniengerechte Behandlung der Depression erfolgt mit Antidepressiva (z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI], selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern [SSNRI], trizyklischen Antidepressiva

**Dr. med. univ. Evelyn Anna Wallnöfer, PhD, Prof. Dr. med. Georg Juckel,** Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Präventivmedizin, LWL-Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Alexandrinenstraße 1–3, 44791 Bochum, E-Mail: Evelyn.Wallnoefer@ruhr-uni-bochum.de

[TZA]), die in der Regel ab einer mittelgradigen Ausprägung der Symptomatik indiziert sind. Bei etwa zwei Dritteln der mit Antidepressiva behandelten Patienten zeigt sich eine Besserung der Symptomatik, wobei sich nur bei der Hälfte von ihnen eine Remission einstellt, während die andere Hälfte lediglich mit einem teilweisen Ansprechen reagiert [99]. Eine Augmentation mit Lithium, Neuroleptika oder Schilddrüsenhormonen kann bei nicht ausreichendem Therapieansprechen notwendig sein [35]. Neben der Infusionsbehandlung mit Ketamin bei therapieresistenter Depression wird in Deutschland seit März 2021 Esketamin-Nasenspray im stationären Bereich als Add-on-Therapie zu den klassischen Antidepressiva angewendet. Sowohl für schizophrene als auch für depressive Störungen finden sich Hinweise auf immunologische Mechanismen. Auf dieser Grundlage wurden vor allem in den letzten zwei Jahrzehnten antientzündliche Substanzen in klinischen Studien getestet mit dem Ziel, diese als Add-on-Therapie zu den gängigen Psychopharmaka einzusetzen und dadurch positiv auf den Verlauf der Erkrankungen einzuwirken.

### **Methode**

In diesem narrativen Übersichtsartikel werden immunologische Faktoren bei schizophrenen und depressiven Störungen erläutert. Basierend auf einer fokussierten Literaturrecherche wird anhand randomisierter kontrollierter Studien und Metaanalysen der aktuelle Forschungsstand bezüglich antiinflammatorischer Substanzen als Add-on-Therapie bei diesen Erkrankungen dargelegt. Bei den Substanzen handelt es sich um primär antientzündlich wirksame Substanzen (COX-1- und COX-2-Hemmer, Minocyclin und monoklonale Antikörper/Zytokin-Inhibitoren) und solche aus primär anderen Anwendungsbereichen, die nach experimenteller Datenlage eine antientzündliche Wirkung besitzen (Omega-3-Fettsäuren, Statine, N-Acetylcystein, Hormonpräparate, Erythropoetin, Pioglitazon, Modafinil).

### **Immunologische Faktoren bei schizophrenen Störungen**

Dass sich Entzündungsprozesse auf das Nervensystem auswirken, ist in der Geschichte der Medizin schon lange bekannt. So entwickelte J. Wagner von Jauregg die Fiebertherapie durch Malariaerreger zur Behandlung der progressiven Paralyse, für die er 1927 den Nobelpreis für Medizin erhielt [146]. Von ihm stammt die Aussage, dass ein Geisteskranker, wenn er im ersten Halbjahr seiner Erkrankung von einem Infekt befallen wird, mit großer Wahrscheinlichkeit von seiner Psychose geheilt werde [142]. Immunologische Faktoren bei der Entstehung der Schizophrenie wurden dann auch weiter in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts diskutiert [41, 138] und werden beispielsweise in der Biomarker-Forschung berücksichtigt [48, 115]. Auch ist inzwischen bekannt, dass durch entzündliche und paraneoplastische Prozesse sekundäre Autoantikörper-

assoziierte Psychosen hervorgerufen werden können, die mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene, intrazelluläre Antigene, antinukleäre Antigene und Antigene gegen Schilddrüsengewebe einhergehen [134].

Neben der Dopamin- und Glutamat-Hypothese als biochemische Erklärungsmodelle für die Entstehung der Schizophrenie postuliert das Two-Hit-Modell als Ursache neben genetischen Faktoren negative Umwelteinflüsse auf das zentrale Nervensystem, zu denen prä- und perinatale Infektionen und Geburtstraumata gehören [65, 83, 109]. Mittlerweile ist erwiesen, dass eine maternale Immunaktivierung, beispielsweise durch Infektionen vor der oder um die Geburt oder mütterlichen Stress, mit veränderten Zytokinkonzentrationen nicht nur bei der Mutter, sondern auch beim Feten einhergeht und sich dies negativ auf die fetale Hirnentwicklung auswirkt [6, 24, 82, 87]. Dabei spielen aktivierte Mikroglia eine wichtige, die Inflammation aufrechterhaltende Rolle [39, 60, 101]. Die Aktivierung des Immunsystems durch proinflammatorische Zytokine führt im Tiermodell in der Fetalzeit und darüber hinaus zu anhaltenden Veränderungen im dopaminergen Neurotransmittersystem [62], in der Stresshormonregulation über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-Achse [120] und zu Verhaltens- und kognitiven Veränderungen [137]. Eine Studie konnte zeigen, dass Kinder von Müttern, die während des ersten Trimenons an Influenza litten, ein 7-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie aufweisen [14]. Erhöhte Interleukin(IL)-8-Spiegel während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft wurden bei Müttern berichtet, deren Kinder später eine Schizophrenie entwickelten [15], und auch IL-6 und IL-1 werden als wichtige Faktoren diskutiert [62, 126]. Genetische Veränderungen, die mit der Entwicklung einer Schizophrenie vergesellschaftet sind, sind zum Teil mit Genabschnitten assoziiert, welche für die Immunantwort verantwortliche Gene enthalten, wie für das Chromosom 6 nachgewiesen werden konnte [122, 130]. Dies unterstützt ebenfalls die Theorie einer immunologischen Komponente bei der Entwicklung der Schizophrenie.

In verschiedenen Studien fanden sich bei Patienten mit einer Schizophrenie sowohl während einer ersten Episode als auch bei akuten Rückfällen Veränderungen der peripheren Zytokinpiegel. Die Konzentrationen von Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, löslichem IL-2-Rezeptor (sIL-2R), Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) sind im Vergleich zu Gesunden erhöht, was in der Gesamtheit auf eine Aktivierung des Immunsystems, insbesondere der Makrophagen/Monozyten und T-Zellen hindeutet [47], wohingegen die Behandlung mit antipsychotischen Substanzen zu einer Abnahme proinflammatorischer Zytokine und einer Zunahme antiinflammatorischer Zytokine führt [112]. Auch im Liquor schizophrener Patienten finden sich proinflammatorische Zytokine [143]. PET-Untersuchungen zeigen, dass

aktivierte Mikroglia eine Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielen [139].

T-Helferzellen werden je nachdem, welches Zytokinmuster sie produzieren, in Typ-1- und Typ-2-T-Zellen unterteilt. Müller und Schwarz postulieren bei der Schizophrenie ein Ungleichgewicht innerhalb des erworbenen Immunsystems mit übermäßiger Aktivierung der Typ-2-Immunantwort und reduzierter Aktivität der Typ-1-Immunantwort [93, 94]. Im ZNS wird dem Einfluss der Zytokine auf den Kynurenin-Stoffwechsel eine zentrale Bedeutung bei der Schizophrenie zugeschrieben [93]. Als Folge des Typ-1-/Typ-2-Ungleichgewichts kommt es zu einer vermehrten Bildung von Kynureninsäure, die als NMDA-Rezeptor-Antagonist zu einer verringerten glutamatergen Neurotransmission führt und bei entsprechend vulnerablen Individuen psychotische Symptome und über einen Acetylcholinrezeptor-Antagonismus kognitive Beeinträchtigungen begünstigt [3, 93]. Das gestörte Typ-1-/Typ-2-Gleichgewicht führt im Gehirn außerdem zu einer erhöhten Expression der COX-2 und einer verstärkten Prostaglandin-E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)-Produktion, wodurch der proinflammatorische Zustand weiter aufrechterhalten wird [94].

### **Immunologische Faktoren bei depressiven Störungen**

Auch für die Entstehung der Depression, für welche wie bei der Schizophrenie Gen-Umwelt-Interaktionen angenommen werden, ist die Immunhypothese in letzter Zeit stärker ins Bewusstsein gerückt. Bereits vor drei Dekaden wurde ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung depressiver Symptome und einer Dysregulation des Immunsystems beobachtet. So beschrieben bereits Smith et al. 1991 die Rolle erhöhter peripherer Zytokin-Spiegel bei der Entwicklung depressiver Symptome, die sie auf eine gesteigerte Sekretion von IL-1, Interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) und TNF- $\alpha$  durch Makrophagen zurückführten [125]. Dieser Zusammenhang wird durch die Tatsache bekräftigt, dass zum einen Probanden während der therapeutischen Verabreichung von Zytokinen depressive Symptome entwickeln können [77, 88], die sich nach Sistieren der Zytokin-Gabe zurückbilden, und zum anderen chronisch-entzündliche Erkrankungen wie multiple Sklerose, Psoriasis, rheumatoide Arthritis und chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen mit depressiven Symptomen einhergehen [79]. Eine jüngere Metaanalyse ermittelte signifikant erhöhte periphere Spiegel von IL-1RA, IL-6, IL-10, IL-12, sIL-2R, sIL-6R and TNF- $\alpha$  bei Patienten mit einer akuten depressiven Episode [47], die Behandlung mit Antidepressiva führt hingegen zu einem Sinken peripherer Interleukin-Spiegel [67]. Als Zeichen der Immunaktivierung werden auch Neopterin [81], positive Akute-Phase-Proteine [50, 59] und PGE<sub>2</sub> [74] in gesteigertem Maße gebildet. Eine Studie konnte in den peripheren Blutzellen depressiver Patienten eine signifikant erhöhte mRNA-Expression der Gene zeigen, die für COX-2 kodieren [42].

Bei Infektionskrankheiten werden regelmäßig Symptome wie Anhedonie, Fatigue, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Hyperalgesie beobachtet, die denen bei einer depressiven Störung ähneln und als „Sickness behaviour“ bezeichnet werden [69]. Sie werden durch periphere proinflammatorische Zytokine vermittelt, die von aktivierten Zellen des angeborenen Immunsystems als Reaktion auf das Eindringen von Infektionserregern produziert werden und eine Immunantwort im ZNS auslösen [69]. Die Weiterleitung der Immunantwort ins ZNS durch Zytokine kann über Immunzellen in den zirkumventrikulären Organen [69], durch aktiven Transport der Zytokine ins ZNS [9] oder durch Bindung an Endothelzellen und Induktion von COX-2 und konsekutiver PGE<sub>2</sub>-Produktion [69] erfolgen. Ebenso können periphere Zytokine über afferente Signale des Vagusnervs, der Neuronen im Hirnstamm, Hypothalamus und limbischen System zu aktivieren vermag, ihre Wirkung im ZNS entfalten und dort die Immunantwort beeinflussen [25]. Sie werden zudem im ZNS hauptsächlich von Mikroglia, aber auch von Astrozyten, produziert [51, 72]. Proinflammatorische Zytokine finden sich bei der Depression im Unterschied zur Schizophrenie als Ausdruck einer gesteigerten zellulären Typ-1-Immunantwort des erworbenen Immunsystems [80, 92]. Aus biochemischer Sicht wirkt sich das veränderte Gleichgewicht der Typ-1- und Typ-2-Immunantwort auf den Tryptophanstoffwechsel aus, indem das im Gehirn vorkommende Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), das durch Typ-1-Zytokine und PGE<sub>2</sub> aktiviert wird [13, 111], nun vermehrt Tryptophan abbaut, was zu einem Serotoninmangel führt [92]. Aktivierte Mikroglia produzieren vermehrt Chinolinsäure [49], die als NMDA-Rezeptor-Agonist das glutamaterge System aktiviert [78, 92] und neuronale Schäden durch oxidativen Stress induziert [132]. Typ-1-Zytokine bewirken außerdem eine Aktivierung der HPA-Achse mit Inhibition der Feedback-Hemmung und erhöhten Cortisol-Spiegeln [36]. Es ist bekannt, dass zumindest eine Subgruppe depressiver Patienten eine Dysregulation der HPA-Achse mit einer gestörten Feedback-Hemmung und chronisch erhöhten Cortisol-Spiegeln aufweist [32, 33] mit wiederum bedeutsamen negativen Auswirkungen auf die Neuroplastizität unterschiedlicher Hirnareale wie dem medialen präfrontalen Kortex [20], dem Hippocampus [4] und der Amygdala [141].

### **Antiinflammatorische Wirkstoffe**

#### **COX-2-Hemmer**

Die COX-2 katalysiert als Schlüsselenzym in der Entzündungskaskade die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine und wird im ZNS in Mikroglia, Astrozyten und Neuronen durch Zytokine selektiv induziert. Das in den unten genannten Studien angewendete Celecoxib ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAID [non-steroidal anti-inflammatory drug]) und ein selektiver COX-2-Hemmer, mindert auf diesem Wege die PGE<sub>2</sub>-Produktion, bremst Entzündungs-

reaktionen und senkt die Kynureninsäure-Konzentrationen im ZNS [113, 116]. COX-2-Hemmer überwinden in der Regel gut die Blut-Hirn-Schranke [27, 34].

### Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) ist ein nichtspezifisches nichtsteroidales Antirheumatikum, welches die COX-1 und in einer Dosierung ab 500 mg/Tag zusätzlich die COX-2 hemmt [12, 107]. Es führt unter anderem zu einer reduzierten Expression von TNF- $\alpha$  in Makrophagen [119].

### Minocyclin

Minocyclin ist ein Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline, das gut ZNS-gängig ist [144]. In Zellkultur [136] und Tierversuchen [44, 75, 148] hemmt Minocyclin die Aktivierung von Mikroglia. Es zeigt neuroprotektive Wirkung bei neurodegenerativen Erkrankungen [147, 152], nach Traumata [16] und ischämischen Insulten [97].

### Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren wirken antioxidativ und entzündungshemmend, indem sie den Eicosanoidmetabolismus und die Zytokinproduktion modulieren [18, 89]; eine neuroprotektive Wirkung wird beschrieben [19, 43]. Bereits Smith et al. wiesen 1991 auf einen möglichen Zusammenhang der Depression mit einem Mangel an Omega-3-Fettsäuren hin, zumal sich in den vergangenen Jahrzehnten das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren in der Ernährung der Bewohner von Industrienationen stark zu den Omega-6-Fettsäuren hin verschoben hat [124, 125].

### Statine

Statine senken den Cholesterin-Spiegel, indem sie die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reductase hemmen, die im Körper die Bildung von Cholesterin katalysiert. Studien deuten darauf hin, dass Statine entzündungshemmende Eigenschaften besitzen, indem sie die Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 und C-reaktives Protein (CRP) senken [84, 95].

### N-Acetylcystein

N-Acetylcystein (NAC) wirkt antioxidativ und entzündungshemmend und senkt ebenfalls die Konzentration proinflammatorischer Zytokine [26, 102, 133].

### Andere Substanzen

Der Steroidhormonvorläufer Pregnenolon [52], das Sexualhormon Östrogen [140] sowie der Östrogenrezeptormodulator Raloxifen [140] können Einfluss auf das Immunsystem nehmen. Positive immunmodulatorische Wirkungen sind auch für das orale Antidiabetikum Pioglitazon [63], für Modafinil [105] und Erythropoetin [103] bekannt.

Zytokin-Inhibitoren wie Etanercept und monoklonale Antikörper sind entzündungshemmend und immunsuppressiv und werden unter anderem in der Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen eingesetzt [110].

## Klinische Studien mit antiinflammatorischen Wirkstoffen bei Schizophrenie

### COX-2-Hemmer

Im jüngsten systematischen Review von Hong et al. von 2020 über antiinflammatorische Substanzen zur Behandlung der Schizophrenie wurden insgesamt vier randomisierte kontrollierte Studien der vergangenen 20 Jahre mit Celecoxib eingeschlossen [54]. Müller et al. verabreichten über fünf Wochen 400 mg/Tag Celecoxib als Add-on zu 2 bis 6 mg Risperidon im Vergleich zu Placebo plus Risperidon an insgesamt 50 Patienten mit einer akuten Episode einer Schizophrenie. Der Wert der PANSS (Positive and negative syndrome scale)-Gesamtskala war in der Celecoxib-Gruppe zwischen Woche 2 und 4 signifikant besser als in der Placebo-Gruppe, was für eine frühere Response unter Celecoxib spricht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Nebenwirkungen [91]. Akhondzadeh et al. kombinierten ebenfalls 400 mg/Tag Celecoxib mit 6 mg/Tag Risperidon über acht Wochen im Vergleich zu Placebo und Risperidon bei insgesamt 60 Patienten mit einer akuten Episode einer Schizophrenie und fanden, dass die Kombination von Risperidon und Celecoxib der alleinigen Behandlung mit Risperidon hinsichtlich Gesamtpunktzahl des PANSS, der PANSS-Subskala für Positivsymptome und der PANSS-Subskala für allgemeine psychopathologische Symptome überlegen war, nicht jedoch hinsichtlich der Werte der PANSS-Subskala für Negativsymptome. Es fanden sich auch in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede in den Nebenwirkungen [2]. Rapaport et al. testeten bei 35 Patienten, die unter chronischen Symptomen litten und über mindestens drei Monate mit Atypika behandelt wurden, über acht Wochen 400 mg/Tag Celecoxib in Kombination mit atypischen Antipsychotika im Vergleich zu Placebo und atypischen Antipsychotika; hierbei fand sich keine überlegene Wirkung von Celecoxib im Vergleich zu Placebo [108]. In einer zweiten Studie von Müller et al. mit insgesamt 49 Patienten mit einer ersten Episode einer Schizophrenie (first episode psychosis [FEP]) und einer mittleren Erkrankungsdauer von 15 bis 16 Monaten wurde 400 mg/Tag Celecoxib als Add-on zu 200 bis 1000 mg/Tag Amisulprid über sechs Wochen im Vergleich zu Placebo und Amisulprid eingesetzt. Diese Studie zeigte eine Tendenz zur Überlegenheit bei den Negativsymptomen und eine signifikante Überlegenheit beim CGI (Clinical global impression scale)-Wert, jedoch inkonsistente Ergebnisse für den PANSS-Gesamtwert und die allgemeine Psychopathologieskala je nach angewendeter statistischer Methode, und keine signifikanten Unterschiede in der PANSS-Positivskala und den Nebenwirkungen [90]. In der Metaanalyse von Sommer et al., die al-

lerdings zusätzlich zu den vier obengenannten Studien eine Studie mit Acetylsalicylsäure einschloss, ergab sich ein moderater Effekt auf die Änderung des PANSS-Gesamtwerts (SMD [standardisierte Mittelwertdifferenz] 0,43;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 56\%$ ), ein geringer Effekt auf den Wert der PANSS-Positivskala (SMD 0,34;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 32\%$ ) und ein geringer Effekt auf den Wert der PANSS-Negativskala (SMD 0,26;  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 0\%$ ) ( $I^2 > 30$  ist ein Hinweis auf Heterogenität) [129]. In einer Metaanalyse von Zheng et al. wurden zusätzlich zu den vier oben erwähnten Studien zwei chinesische Studien und zwei Studien aus Konferenzbeiträgen einbezogen, sodass insgesamt acht randomisiert kontrollierte Studien mit 626 Patienten analysiert wurden. Hierbei ergab sich keine signifikante Überlegenheit von Celecoxib auf die Reduktion des PANSS-Gesamtwerts, auf die PANSS-Positiv- und -Negativskala und die allgemeine Psychopathologieskala im Vergleich zu Placebo [151]. Cho et al. bestätigten in ihrer Metaanalyse der vier obengenannten Studien die insgesamt fehlende Überlegenheit von Celecoxib [22]. Eine Subgruppenanalyse von Zheng et al. erbrachte jedoch moderate und signifikante Effekte bei Studien mit vorwiegend Erst-Episoden-Patienten für die Reduktion des PANSS-Gesamtwerts (SMD  $-0,47$ ; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]  $-0,81$  bis  $-0,14$ ;  $p = 0,005$ ;  $I^2 = 18\%$ ) und den Wert der PANSS-Positivskala, und einen geringen Effekt auf den Wert der PANSS-allgemeinen Psychopathologieskala [151].

### Acetylsalicylsäure

In der Literatur finden sich zwei doppelblinde Placebo-kontrollierte randomisierte Studien mit ASS. Laan et al. untersuchten bei 70 mit Antipsychotika behandelten Patienten mit einer Schizophrenie-Spektrum-Störung die Gabe von 1000 mg/Tag ASS als Add-on zur regulären antipsychotischen Medikation über drei Monate im Vergleich zu Placebo und regulärer antipsychotischer Medikation. Der PANSS-Gesamtwert und der Wert der PANSS-Positivskala nahmen bei Patienten, die ASS als Add-on einnahmen, signifikant stärker ab als bei Patienten, die Placebo einnahmen. Die übrigen PANSS-Subskalenwerte zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen ASS als Add-on und Placebo. Die Wirkung war besser bei Patienten, bei denen peripher ein niedrigeres Th1/Th2-Zytokin-Verhältnis gemessen wurde [70].

In der Studie von Attari et al. wurden 60 Patienten mit Schizophrenie über sechs Wochen mit einem Antipsychotikum behandelt; von ihnen erhielten 20 Patienten zusätzlich jeweils 325 mg/Tag ASS und 20 Patienten 500 mg/Tag ASS, die restlichen 20 Patienten Placebo. Am Ende der Studie und im Follow-up vier Wochen nach Studienende waren die Verbesserungen bei den Werten der PANSS-Positivskala, -Negativskala und -allgemeinen Psychopathologieskala in den ASS-Gruppen signifikant höher als in der Placebo-Gruppe [7]. In den zwei Studien erhielten die Patienten zusätzlich Pantoprazol bzw. Omeprazol als Magenschutz, in beiden Studien gab es

keine signifikant häufigeren Nebenwirkungen. Eine Subgruppen-Analyse der beiden Studien von Cho et al. zeigte, dass ASS umso stärker wirkte, je höher die PANSS-Ausgangswerte waren. Zwischen beiden Studien fand sich eine hohe Heterogenität ( $I^2 = 88,8\%$ ) [22]. Schmidt et al. analysierten ebenfalls die beiden Studien und kamen zu dem Schluss, dass Teilnehmer, die ASS erhielten, zwar eine leichte Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Placebo aufwiesen. Die Autoren wiesen allerdings auch darauf hin, dass die Datenlage aktuell nicht ausreiche, um eindeutige Aussagen über eine überlegene Wirkung treffen zu können [114].

### Minocyclin

In der Metaanalyse von Çakici et al. über zehn randomisiert-kontrollierte Studien ( $n = 946$ , Studiendauer 8 Wochen bis 12 Monate), die Minocyclin als Add-on zur Standardtherapie mit Placebo und Standardtherapie verglichen, ergab sich für tägliche Dosen zwischen 100 und 300 mg Minocyclin insgesamt eine signifikante Überlegenheit in der Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts ( $g = 0,40$ ; 95%-KI  $0,11-0,68$ ;  $p = 0,007$ ;  $I^2 = 77\%$ ). Auf eine mögliche Publikationsverzerrung wird hingewiesen [17]. Die bisher größte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie mit Minocyclin bei Schizophrenie, die ebenfalls in der Metaanalyse von Çakici et al. erfasst wurde, ist die BeneMin-Studie von Deakin et al. von 2018. Sie konnte an insgesamt 207 Patienten über 12 Monate keine Überlegenheit der Add-on-Therapie mit Minocyclin nachweisen, weder in den PANSS-Werten noch in den ermittelten Biomarkern; gemessen wurden das Volumen des medialen präfrontalen Kortex, IL-6-Plasmakonzentrationen und die Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex während einer Gedächtnisaufgabe. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen eine Erkrankungsdauer von maximal fünf Jahren auf und hatten milde bis moderate Verläufe [28].

Eine Metaanalyse von Xiang et al. von 2017 über acht randomisierte kontrollierte Studien mit Studiendauern zwischen acht und 48 Wochen und insgesamt 548 Patienten, die Minocyclin als Add-on oder Placebo zusätzlich zur antipsychotischen Therapie erhielten, zeigte eine signifikante Überlegenheit der Wirkung von Minocyclin gemessen an der PANSS-Gesamtskala (SMD  $-0,64$ ; 95%-KI  $-1,02$  bis  $-0,27$ ;  $p = 0,0008$ ;  $I^2 = 74\%$ ) und eine Überlegenheit in den Werten der Positiven- (geringer Effekt), Negativen- (moderater Effekt) und allgemeinen Psychopathologieskala (moderater Effekt), jedoch keinen signifikanten Effekt auf die kognitiven Funktionen und auch keine Unterschiede in den unerwünschten Wirkungen zwischen den beiden Gruppen [149].

Eine Metaanalyse von Solmi et al. über sechs randomisierte kontrollierte Studien und insgesamt 413 Patienten konnte ebenfalls eine signifikante Überlegenheit einer Medikation mit Minocyclin als Add-on in der Symptomreduktion zeigen, gemessen am PANSS-Gesamtwert (SMD  $-0,59$ ; 95%-KI

-1,15 bis -0,03;  $p=0,04$ ;  $I^2=81\%$ ), der PANSS-Negativskala (SMD -0,76; 95%-KI -1,21 bis -0,31;  $p=0,001$ ;  $I^2=69\%$ ), der PANSS-allgemeine Psychopathologieskala (SMD -0,44; 95%-KI -0,88 bis -0,00;  $p=0,05$ ;  $I^2=69\%$ ), dem CGI (SMD -0,50; 95%-KI -0,78 bis -0,22;  $p<0,001$ ;  $I^2=23\%$ ) und den Exekutivfunktionen (SMD 0,22; 95%-KI 0,01-0,44;  $p=0,04$ ;  $I^2=42\%$ ), jedoch keine signifikante Überlegenheit bezüglich der PANSS-Positivskala, der Depressionswerte und weiterer kognitiver Funktionen und keine Unterschiede in den unerwünschten Wirkungen zwischen den beiden Gruppen. Daten einer unverbundenen Studie und aus drei Fallberichten mit insgesamt sechs Fällen bestätigten das Resultat dieser Metaanalyse [127].

### Omega-3-Fettsäuren

Cho et al. analysierten 20 randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien ( $n=778$ ), die zwischen 2001 und 2017 durchgeführt wurden, mit einer Dauer von jeweils vier bis 26 Wochen. Die Patienten erhielten entweder Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure [EPA], Docosahexaensäure [DHA] oder eine Kombination aus EPA und DHA) oder Placebo zusätzlich zu einer antipsychotischen Therapie. Es zeigte sich jedoch unter Omega-3-Add-on keine signifikante Überlegenheit in der Verbesserung der Symptomatik gemessen am PANSS-Gesamtwert und der PANSS-Positiv- und -Negativskala. Die Ergebnisse der Meta-Regression deuteten auf ein bessere therapeutische Wirkung von Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer hin [22]. Auch Chen et al. errechneten eine vorteilhafte Wirkung von Omega-3-Fettsäuren als Add-on bei prodromalen Patienten und Patienten mit einer ersten psychotischen Episode [21]. Goh et al. analysierten 20 randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien ( $n=1494$ ), die zwischen 2001 und 2019 über sechs bis 26 Wochen (eine Studie über 104 Wochen) durchgeführt wurden, davon zwei Studien bei Ultra-High-Risk-Patienten und drei bei Patienten mit einer ersten Episode einer Schizophrenie. Die Patienten erhielten Omega-3-Fettsäuren als Monotherapie (zwei Studien bei Ultra-High-Risk-Patienten und eine Studie bei FEP) oder als Add-on. Es zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Omega-3-Fettsäuren gemessen am PANSS-Gesamtwert (SMD -0,27; 95%-KI -0,41 bis -0,14;  $p<0,001$ ;  $I^2=88\%$ ) und hinsichtlich PANSS-Positiv- (SMD -0,22; 95%-KI -0,37 bis -0,07;  $p=0,004$ ;  $I^2=85\%$ ) und -allgemeiner Psychopathologieskala (SMD -0,56; 95%-KI -0,81 bis -0,32;  $p<0,001$ ;  $I^2=96\%$ ), jedoch nicht im Wert der PANSS-Negativskala. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich die stärkste Wirkung von Omega-3-Fettsäuren in der FEP-Gruppe mit großen Effekten auf den PANSS-Gesamtwert, die PANSS-Positiv- und -Negativskala und die PANSS-allgemeine Psychopathologieskala. In weiteren Subgruppenanalysen nach Symptomschwere und Dosierung zeigte sich nur bei den schwer Erkrankten eine signifikante Überlegenheit der Omega-3-Fettsäuren, und nur bei Dosierungen über 1,0 g/Tag EPA

erwiesen sich diese vorteilhaft hinsichtlich sämtlicher PANSS-Subskalenwerte. Die Omega-3-Fettsäuren wurden gut vertragen, insbesondere traten trotz deren antikoagulativen Effekts keine Blutungen auf [46].

### Statine

Eine Metaanalyse von Shen et al. von 2018 über sechs randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien mit insgesamt 339 Patienten und Dauern von sechs Wochen bis sechs Monaten konnte eine signifikante Überlegenheit der Add-on-Therapie mit Statinen bei den positiven (SMD 0,31; 95%-KI 0,01-0,62;  $p=0,05$ ;  $I^2=0\%$ ) und negativen Subskalenwerten (SMD 0,31; 95%-KI 0,10 bis 0,53;  $p=0,004$ ;  $I^2=24\%$ ) mittels PANSS zeigen. In den Studien wurden unterschiedliche Statine eingesetzt. Dabei fiel auf, dass sich nur Simvastatin, nicht Pravastatin, Lovastatin und Atorvastatin, signifikant auf die Negativsymptomatik auswirkte [121]. Die Statine wurden als Add-on-Therapie gut vertragen, wie eine Metaanalyse von Nomura et al. zeigte [100].

### N-Acetylcystein

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 über sieben randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 440 Patienten, die entweder NAC in einer Dosierung von 600 bis 3600 mg/Tag als Add-on oder Placebo zur antipsychotischen Medikation erhielten, mit Studiendauern von acht bis 52 Wochen, ergab für NAC eine signifikante Überlegenheit in der Symptomreduktion hinsichtlich der PANSS-Negativskala (SMD -0,41; 95%-KI -0,70 bis -0,12;  $p=0,006$ ;  $I^2=0\%$ ) und des PANSS-Gesamtwerts (SMD -0,64; 95%-KI -0,98 bis -0,31;  $p=0,0002$ ;  $I^2=0\%$ ) nach 24-wöchiger Behandlung, nicht jedoch bei bis zu 8-wöchiger Behandlung. Das Arbeitsgedächtnis verbesserte sich unter NAC-Supplementation (SMD 0,56; 95%-KI 0,17-0,94;  $p=0,005$ ;  $I^2=0\%$ ). Das Auftreten unerwünschter Wirkungen wurde nicht analysiert [150].

### Andere Substanzen

In weiteren Studien wurden Östrogene, der Östrogenrezeptor-modulator Raloxifen, Pregnenolon, Tocilizumab (monoklonaler Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor) und Canakinumab (monoklonaler Antikörper gegen IL-1 $\beta$ ), untersucht. Für Östrogene (7 Studien, für PANSS-Gesamtwert  $g=0,47$ ; 95%-KI 0,13-0,81;  $I^2=66\%$ ) und für Raloxifen (9 Studien, für PANSS-Gesamtwert  $g=0,40$ ; 95%-KI 0,10-0,70;  $I^2=74\%$ ) fand sich in einer Metaanalyse jeweils eine überlegene Wirksamkeit in der Symptomreduktion. Allerdings wurde für die Raloxifen-Studien eine Publikationsverzerrung festgestellt, nach Anwendung der Trim-and-Fill-Methode war die Effektstärke signifikant kleiner ( $g=0,20$ ; 95%-KI -0,08 bis 0,50). Auch Pregnenolon war in der Kombination mit einem Antipsychotikum überlegen (4 Studien, für PANSS-Gesamtwert  $g=0,52$ ; 95%-KI 0,05-0,99), wohingegen eine Studie mit Erythropoetin als Add-on ( $n=37$ ) keine signifikante Überlegenheit zeigte [22]. Für To-

Tab. 1. Relevante Ergebnisse über Wirksamkeit der einzelnen antiinflammatorischen Substanzen als Add-on-Therapie bei Schizophrenie

Substanz	Effekt	Datenbasis
Celecoxib	Überlegenheit bei Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer (geringe bis moderate Effekte)	Metaanalysen
Acetylsalicylsäure	Tendenz zu leichter Überlegenheit, bessere Wirkung bei höheren PANSS-Ausgangswerten	Metaanalysen
Minocyclin	Überlegenheit (vorwiegend moderate Effekte), jedoch nicht bei Patienten mit milder Symptomatik	Metaanalysen
Omega-3-Fettsäuren	Unterschiedliche Ergebnisse bezüglich einer generellen Überlegenheit, jedoch vorteilhafte Wirkung bei kürzerer Krankheitsdauer und FEP (große Effekte) und schwerer Symptomausprägung	Metaanalysen
Statine	Überlegenheit (geringe Effekte), beste Ergebnisse für Simvastatin	Metaanalyse
N-Acetylcystein	Überlegenheit (geringe bis moderate Effekte)	Metaanalyse
Hormone (Östrogene, Pregnenolon)	Überlegenheit (moderate Effekte)	Metaanalyse
Östrogenrezeptormodulator Raloxifen	Überlegenheit (geringer Effekt)	Metaanalyse
Erythropoetin	Keine Wirkung	Eine Studie
Monoklonale Antikörper (Canakinumab, Tocilizumab)	Für Canakinumab Effekt auf PANSS-Positivskala, korreliert mit rückläufigen hsCRP-Serumwerten	Jeweils eine Studie

FEP: First episode psychosis; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; PANSS: Positive and negative syndrome scale

cilizumab fand sich in einer Studie (n=58) keine überlegene Wirkung im Vergleich zu Placebo (drei monatliche Infusionen in einer Dosierung von 8 mg/kg KG), jedoch traten unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit, Müdigkeit, Abnahme der Neutrophilenzahl bis hin zu Agranulozytose und Erhöhung der Leberwerte auf [45]. Für Canakinumab als Add-on (einmalige subkutane Injektion zu 150 mg) wurde acht Wochen nach Verabreichung eine signifikante Symptomverbesserung in der PANSS-Positivskala und Reduktion der hochempfindlichen CRP-Serumwerte bei Patienten mit chronischer Schizophrenie im Vergleich zu Placebo festgestellt (n=27). Über unerwünschte Ereignisse wurde nicht berichtet [145]. Eine zusammenfassende Übersicht über die Wirksamkeit antiinflammatorischer Substanzen bei schizophrener Störungen findet sich in Tabelle 1.

**Klinische Studien mit antiinflammatorischen Wirkstoffen bei Depression**  
**COX-2-Hemmer**

In die Metaanalyse von Bai et al. von 2019 über die Wirksamkeit und Sicherheit von antiinflammatorischen Substanzen als Monotherapie oder Add-on im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Depression wurden vier randomisierte Placebo-kontrollierte Studien über Celecoxib mit insgesamt 152 Patienten eingeschlossen. In allen vier Studien wurde Celecoxib in einer Dosierung von 400 mg/Tag als Add-on zu einer antidepressiven Therapie mit Sertralin, Fluoxetin oder Reboxetin über sechs bzw. acht Wochen verabreicht. Dabei war die Kombination mit Celecoxib einer Therapie mit Antidepressiva plus Placebo überlegen und führte zu einer signifikanten Verringerung der HAM-D(Hamilton-Depres-

sionsskala)-17-Werte (SMD -0,76; 95%-KI -1,14 bis -0,39; p < 0,0001; I<sup>2</sup> = 0 %) [8].

Eine Metaanalyse von Na et al. von 2014 über vier Studien (davon drei Studien aus dem Review von Bai et al.) mit insgesamt 150 Teilnehmern mit Celecoxib als Add-on in einer Dosierung von 200 bis 400 mg/Tag und Studiendauern von sechs bzw. acht Wochen ergab für Celecoxib als Add-on eine signifikante Überlegenheit in der Reduktion der HAM-D-Werte (gewichtete Mittelwertdifferenz [WMD] 3,26; 95%-KI 1,81-4,71; I<sup>2</sup> = 0 %) und in den Remissions- (Odds-Ratio [OR] 6,58; 95%-KI 2,55-17,00; I<sup>2</sup> = 0 %) und Responseraten (OR 6,49; 95%-KI 2,89-14,55; I<sup>2</sup> = 0 %), die Abbrecherquote in der Placebo-Gruppe war höher, jedoch nicht signifikant (p = 0,09) [96]. In dem systematischen Review von Köhler-Forsberg et al. wurde ebenfalls die Wirkung von antientzündlichen Substanzen auf die depressive Störung als auch auf depressive Symptome bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen analysiert. Auch hier ergab sich ein positiver Effekt von Celecoxib als Add-on (SMD -0,82; 95%-KI -1,17 bis -0,46; I<sup>2</sup> = 0 %) [68].

**Acetylsalicylsäure und andere NSAID**

In einer unverblindeten Studie von Mendlewicz et al. wurde 160 mg/Tag ASS über vier Wochen als Add-on zu Fluoxetin bei 24 Patienten mit Major Depression eingesetzt, die zuvor auf eine mindestens vier Wochen lange Gabe eines Antidepressivums nicht respondiert hatten. Daraufhin wurde bei 52,4 % der Patienten eine Response erreicht mit einer signifikanten Besserung in der HAM-D-21 bereits nach einer Woche, bei neun Patienten kam es bis zum Ende der Studie zu einer Remission [86]. Eine randomisierte Studie mit 100 depressiven Patienten, in der entweder zweimal 80 mg/Tag ASS als Add-on oder Pla-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet oder einer Zustimmung des Verlags! © Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart

cebo zusätzlich zu 50 bis 200 mg/Tag Sertralin über acht Wochen verabreicht wurde, zeigte eine signifikante Reduktion der depressiven Symptome im BDI (Beck-Depressions-Inventar) nach vier und acht Wochen in der ASS-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen kein Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit [118]. In zwei Kohortenstudien aus Dänemark und Schweden fand sich ein reduziertes Depressionsrisiko bei Patienten, die täglich eine geringe Dosis ASS (max. 150 mg/Tag) einnahmen, jedoch ein gesteigertes Risiko bei höheren täglichen ASS-Dosen [66] oder bei Einnahme anderer NSAID [55]. Die dänische Studie verfolgte das Auftreten einer depressiven Störung bei Patienten, die zwischen 2005 und 2015 NSAID in der Apotheke einkaufte [66], die schwedische Studie umfasste Patienten mit einer Krebsdiagnose zwischen 2006 und 2013 [55]. In Studien, die die Wirkung von NSAID bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen bzw. einer Familienanamnese mit Alzheimer-Demenz und einhergehenden depressiven Symptomen untersuchten, wurde die Wirkung der NSAID Ibuprofen, Naproxen und Celecoxib ohne gleichzeitige Gabe von Antidepressiva überprüft [40, 57]. Iyengar et al. werteten gepoolte Daten aus fünf Studien über Patienten mit Osteoarthritis mit einer Studiendauer von sechs Wochen aus. Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Patient-Health-Questionnaire-9-Werte unter Ibuprofen oder Naproxen (-0,31) und unter Celecoxib (-0,61) im Vergleich zu Placebo [57]. In der Studie von Fields et al. (Patienten > 70 Jahre, Studiendauer 12 Monate) konnten keine positiven Effekte auf die depressiven Symptome durch alleinige Verabreichung von NSAID erzielt werden [40].

### Minocyclin

Von Bai et al. wurden zwei Studien identifiziert, in denen die antidepressive Wirkung von Minocyclin als Add-on bei Patienten mit einer Depression über 12 Wochen untersucht wurde [29, 56], und eine Studie, in der Minocyclin über sechs Wochen als Monotherapie bei Patienten mit depressiven Symptomen und HIV verabreicht wurde [38]. Für diese drei randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 151 Patienten und einer Dosierung von 200 mg/Tag Minocyclin ergab sich eine signifikante Verringerung der Depressionswerte in der Minocyclin-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe (SMD -0,79; 95%-KI -1,29 bis -0,28;  $p=0,002$ ;  $I^2=53\%$ ) [8]. Auch Köhler-Forsberg et al. zeigten in ihrer Metaanalyse für diese drei Studien eine überlegene Wirkung von Minocyclin sowohl als Add-on (SMD -0,87; 95%-KI -1,45 bis -0,29;  $I^2=63\%$ ) als auch als Monotherapie (SMD -1,06; 95%-KI -1,68 bis -0,44) [68]. Eine neuere 4-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit 200 mg/Tag Minocyclin als Add-on-Therapie zu Antidepressiva ( $n=18$ ) versus Placebo ( $n=21$ ) bei Patienten mit behandlungsresistenter Depression und einem CRP-Spiegel  $\geq 1$  mg/l zeigte keine Überlegenheit von Minocyclin, weder in der Verbesserung der HAM-D-17-Werte noch

hinsichtlich Response. Nach Stratifizierung zeigten jedoch Patienten mit einem CRP-Spiegel  $\geq 3$  mg/l unter Minocyclin die größten Veränderungen in den HAM-D-17-Werten, die geringsten Veränderungen fanden sich hingegen bei Patienten mit einem CRP-Spiegel  $< 3$  mg/l unter Placebo. Patienten, die unter Minocyclin respondierten, hatten höhere periphere IL-6-Ausgangswerte als Nonresponder ( $p=0,03$ ). Auch war IFN- $\gamma$  nach Minocyclin-Gabe signifikant reduziert ( $p=0,03$ ). Die Autoren folgerten hieraus, dass vor allem Patienten mit einem Entzündungsgeschehen von der Minocyclin-Gabe profitierten. Die Ausprägung der Nebenwirkungen unterschied sich nicht in beiden Gruppen [98].

### Statine

Bai et al. analysierten drei Studien mit Statinen mit einer Studiendauer von sechs bzw. 12 Wochen und insgesamt 164 Patienten, bei welchen die Standardtherapie mit Fluoxetin oder Citalopram um ein Statin (Lovastatin, Atorvastatin oder Simvastatin) ergänzt wurde, im Vergleich mit Placebo und Standardtherapie. Die Add-on-Therapie mit Statinen zeigte eine Überlegenheit in der Reduktion der HAM-D-17-Werte (SMD -0,65; 95%-KI -0,96 bis -0,33;  $p<0,0001$ ;  $I^2=0\%$ ). Es traten gastrointestinale Nebenwirkungen auf, jedoch kein Fall von Rhabdomyolyse [8]. In einer neueren Metaanalyse von De Giorgi et al. wurden fünf randomisierte kontrollierte Studien mit Studiendauern von sechs bis 12 Wochen und insgesamt 324 Studienteilnehmer eingeschlossen, wovon vier Studien ein Statin als Add-on versus Placebo plus Antidepressivum verglichen, und eine Studie zwei Statine untereinander verglich. Die Add-on-Therapie mit Statinen erbrachte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Depressionswerte nach acht Wochen ( $n=255$ ; SMD -0,48; 95%-KI -0,74 bis -0,22;  $I^2=0\%$ ) und 12 Wochen ( $n=134$ ; SMD -0,47; 95%-KI -0,89 bis -0,05;  $I^2=34\%$ ) ohne Unterschiede in der Verträglichkeit. In einer explorativen Netzwerk-Metaanalyse waren nur die lipophileren Substanzen Simvastatin (SMD 0,92; 95%-KI 0,41–1,43) und Lovastatin (SMD 0,77; 95%-KI 0,22–1,32) signifikant dem Placebo überlegen [31].

### Omega-3-Fettsäuren

In der Metaanalyse von Bai et al. wurden 17 Studien über Omega-3-Fettsäuren mit Dauern zwischen vier bis 16 Wochen inkludiert. Eine Subanalyse derjenigen 12 Studien, die die Depressionswerte als Differenz von Ausgangs- und Endwerten angaben, zeigte eine signifikante Überlegenheit der Omega-3-Fettsäuren bezüglich positiver Wirkung auf depressive Symptome (SMD -0,35; 95%-KI -0,60 bis -0,09;  $p=0,008$ ;  $I^2=61\%$ ) [8]. Liao et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse von 2019 26 randomisierte Placebo-kontrollierte Studien mit Dauern von vier bis 16 Wochen und insgesamt 2160 Patienten, die eine Depression oder depressive Symptome bei anderer zugrundeliegender Krankheit aufwiesen. Hier fand sich eine signifikante

Überlegenheit von Omega-3-Fettsäuren hinsichtlich der Depressionswerte im Vergleich zu Placebo (SMD -0,28; 95%-KI -0,47 bis -0,09; p = 0,004; I<sup>2</sup> = 75 %). Dabei zeigten die Formulierungen mit einem Anteil von ≥ 60 % EPA bei einer EPA-Dosierung ≤ 1 g/Tag eine signifikante Überlegenheit (moderater bis großer Effekt), wohingegen Formulierungen mit vorwiegendem DHA-Anteil eine solche nicht aufwiesen [73].

**N-Acetylcystein**

In einer Studie mit insgesamt 252 Teilnehmern, die an einer depressiven Störung litten, wurde über eine Dauer von 16 Wochen die Wirkung von NAC im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu einer bereits bestehenden Medikation untersucht. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte über 12 Wochen, die Beobachtungsdauer lag bei insgesamt 16 Wochen. Erst nach 16 Wochen zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von NAC gemessen an den MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)- und CGI-S-Werten. Response und Remission waren in der NAC-Gruppe in Woche 16 größer. Patienten mit einem MADRS-Score ≥ 25 wiesen in der NAC-Gruppe bereits in Woche 6, 8, 12 und 16 einen signifikant geringeren CGI-Wert auf als die Patienten in der Placebo-Gruppe. Allerdings hatte die NAC-Gruppe eine höhere Rate an gastrointestinalen und muskuloskeletalen Nebenwirkungen [10].

**Andere Substanzen**

Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit Pioglitazon als Add-on zu Citalopram über sechs Wochen (n = 40) zeigte eine signifikante Überlegenheit von Pioglitazon gegenüber Placebo in der Reduktion der depressiven Symptomatik und bezüglich Remission und Response. Die Häufigkeit

der Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich [117]. In einer Studie mit Modafinil als Add-on-Therapie (n = 136) konnte keine überlegene Wirkung bezüglich depressiver Symptomatik gezeigt werden [30], eine weitere Studie (n = 46) erbrachte allerdings eine signifikante Überlegenheit von Modafinil als Add-on im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Wirkung auf depressive Symptome ohne signifikant häufigere Nebenwirkungen [1]. Eine Metaanalyse über die Wirkung von Zytokin-Inhibitoren auf depressive Symptome bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (Morbus Crohn, aktive rheumatoide Arthritis, Psoriasis und atopische Dermatitis) unter immunsuppressiver Therapie mit Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab, Infliximab und Tocilizumab, fand einen signifikanten Effekt von Zytokin-Inhibitoren auf die Reduktion der depressiven Symptome, nämlich eine SMD von 0,40 für randomisierte Placebo-kontrollierte Studien mit Zytokin-Inhibitoren als Monotherapie (7 Studien, n = 2370), eine SMD von 0,19 für randomisierte Studien mit Zytokin-Inhibitoren als Add-on zu einer antiinflammatorischen Basistherapie (2 Studien, n = 949) und eine SMD von 0,51 für nicht randomisierte oder nicht Placebo-kontrollierte Studien (8 Studien, n = 1744) [64]. Eine zusammenfassende Übersicht über die Wirksamkeit antiinflammatorischer Substanzen bei der depressiven Störung findet sich in **Tabelle 2**.

**Diskussion**

Tendenziell zeigt sich bei Patienten mit Schizophrenie eine überlegene Wirksamkeit von antiinflammatorischen Substanzen, wenn sie in Kombination mit Antipsychotika eingesetzt werden, wenngleich die Effekte auf die Symptomreduktion vorwiegend gering bis moderat ausfallen. Die Krankheitsdauer und die Ausprägung der Symptomatik spielen dabei offenbar

**Tab. 2.** Relevante Ergebnisse über Wirksamkeit der einzelnen antiinflammatorischen Substanzen als Add-on-Therapie bei der depressiven Störung

Substanz	Effekt	Datenbasis
Celecoxib	Überlegenheit (große Effekte)	Metaanalysen
Acetylsalicylsäure und andere NSAID	Überlegenheit von ASS bei Depression Reduziertes Depressionsrisiko bei Low-Dose-ASS-Einnahme Naproxen und Ibuprofen: Effekte auf depressive Symptomatik. In einer Studie mit älteren Patienten keine positive Wirkung von NSAID	Mehrere Studien
Minocyclin	Überlegenheit (große Effekte) Bei Patienten mit therapieresistenter Depression Effekt bei gleichzeitig nachgewiesenem Entzündungsgeschehen	Metaanalysen + eine Studie
Omega-3-Fettsäuren	Überlegenheit (moderate bis große Effekte für EPA, jedoch nicht für DHA)	Metaanalysen
Statine	Überlegenheit (moderate bis große Effekte) für Simvastatin und Lovastatin	Metaanalysen
N-Acetylcystein	Überlegenheit	Eine Studie
Pioglitazon	Überlegenheit	Eine Studie
Modafinil	Studien mit abweichenden Ergebnissen	Zwei Studien
Monoklonale Antikörper/Zytokin-Inhibitoren	Überlegenheit (geringe bis moderate Effekte)	Metaanalyse

DHA: Docosahexaensäure; EPA: Eicosapentaensäure; NSAID: nichtsteroidale Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart

eine entscheidende Rolle. So sieht man bei Celecoxib, dass die Vorteile vor allem bei Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer relevant zu sein scheinen [151], für ASS ergab eine Subgruppen-Analyse eine bessere Wirkung bei höheren PANSS-Ausgangswerten [22]. Jene Studie über Minocyclin, die relativ viele Patienten mit eher mildem Verlauf einschloss, konnte keine Überlegenheit von Minocyclin als Add-on zeigen [28], obwohl in den Metaanalysen insgesamt eine signifikant überlegene Wirkung im Vergleich zur Standardtherapie mit Antipsychotika errechnet wurde [127, 149]. Für Omega-3-Fettsäuren zeigten sich signifikante Effekte auf die Symptomreduktion in der FEP-Gruppe und eine signifikante Überlegenheit bei Patienten mit stärkerer Ausprägung der Symptome zu Studienbeginn [21, 22, 46].

Um jedoch eindeutige Aussagen über eine positive Wirkung der unterschiedlichen antiinflammatorischen Substanzen auf den Krankheitsverlauf und über unerwünschte Wirkungen treffen zu können und jene Patientengruppen zu ermitteln, die am stärksten von einer solchen Therapie profitieren können, sind die einzelnen vorhandenen Studien meist zu kurz und die Stichproben zu klein, sodass weitere und länger andauernde Studien mit einer größeren Zahl an Studienteilnehmern notwendig sind. Möglicherweise zeigt sich die Wirkung einer antiinflammatorischen Substanz erst nach längerem Einsatz oder nimmt nach initialer Symptombesserung im Behandlungsverlauf bzw. nach Absetzen derselben wieder ab, weswegen zusätzlich auch eine Nachbeobachtungszeit miteingeplant werden sollte. Durch größere Studien wird außerdem eine mögliche Publikationsverzerrung reduziert. Einige Metaanalysen weisen zudem auf eine deutliche Heterogenität zwischen den einzelnen Studien hin, was unter anderem auf unterschiedliches Studiendesign, unterschiedliche Studienpopulationen und unterschiedliche Behandlungsansätze zurückzuführen ist. So schlossen beispielsweise einige Studien neben Patienten mit Schizophrenie zusätzlich solche mit einer schizoaffektiven Störung ein. Auch die oft sehr unterschiedlichen Dosierungen der antiinflammatorischen Substanzen sollten kritisch bewertet werden, wie zum Beispiel bei den Omega-3-Fettsäuren. Dasselbe gilt für die Dosierung und Art der antipsychotischen Basismedikation. Mehrarmige Studien mit unterschiedlichen Dosierungen der antiinflammatorischen Substanzen wären wünschenswert, um eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu ermitteln.

Bezüglich der Nebenwirkungen, die insgesamt nicht häufiger oder schwerer ausfielen als in den Kontrollgruppen, muss festgehalten werden, dass sich die Studiendauer der einzelnen Studien jeweils auf wenige Wochen oder Monate beschränkte, sodass mögliche später auftretende Nebenwirkungen nicht registriert wurden. So könnte ein längerer Einsatz von COX-2-Hemmern das Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Wirkungen [128] und Blutungen [76] bergen, ein längerer Einsatz von ASS und anderen NSAID ein erhöhtes gastrointes-

tinales Blutungsrisiko [11], und bei Minocyclin muss durchaus mit dem Auftreten seltener, aber schwerer Nebenwirkungen wie intrakranieller Hypertension [123] oder Autoimmunerkrankungen gerechnet werden [23, 37, 106, 135].

Auch für die depressive Störung zeigt die aktuelle Studienlage, dass eine antientzündliche Zusatztherapie mit COX-1- und COX-2-Hemmern, Minocyclin, Statinen, EPA, N-Acetylcystein, Pioglitazon und Zytokin-Inhibitoren zu einer besseren Reduktion depressiver Symptome führen kann mit häufig moderaten bis großen Effekten.

Jedoch finden sich auch hier die oben erwähnten methodischen Probleme. So wurden bislang vorwiegend kürzere Studien mit kleinen Stichprobengrößen durchgeführt und die einzelnen Studien sind untereinander oft schlecht vergleichbar. Die Ausprägung der depressiven Symptomatik, das Vorliegen eines Entzündungsgeschehen, der bisherige Krankheitsverlauf und das Alter der Patienten können bei der Wirksamkeit der Medikation ebenso wie deren Dosierung eine bedeutsame Rolle spielen, weshalb diese Faktoren bei der Studienplanung stärker berücksichtigt werden sollten. Dadurch können auch Untergruppen, die eher von der antiinflammatorischen Behandlung profitieren, besser identifiziert werden. Ebenso ist denkbar, dass die positive Wirkung von antiinflammatorischen Substanzen auf depressive Symptome nicht immer direkt über das Entzündungsgeschehen, sondern über andere Mechanismen vermittelt wird, etwa über einen analgetischen Effekt bei Patienten mit somatischen Vorerkrankungen. Bezüglich der Nebenwirkungen gilt wie bei den Schizophrenie-Studien, dass die Dauer der Einnahme und mögliche Interaktionen zu berücksichtigen sind. Als Beispiel lässt sich hier die erhöhte Blutungsneigung bei einer Kombination von COX-Hemmern und SSRI nennen [71].

### Fazit

Aufgrund der vielfältigen Hinweise auf eine immunologische Komponente bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung der schizophrenen und depressiven Störungen, den teils schweren Auswirkungen dieser Erkrankungen und der bisherigen vielversprechenden Studienergebnisse über antiinflammatorische Substanzen sollte der Weg, diese in randomisierten kontrollierten Studien zu testen, weiterverfolgt werden. Denn obschon sich die Einführung der Antipsychotika und Antidepressiva seit den 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts positiv auf die Behandlung schizophrener und depressiver Störungen ausgewirkt hat, ist ihre Wirkung oft unzureichend. Bei therapieresistenten Schizophrenien werden bisweilen in selteneren Fällen unter anderem Celecoxib und Minocyclin off Label als Add-on-Therapie zur antipsychotischen Medikation eingesetzt. Falls dies geschieht, sollte bei früh chronifizierten Schizophrenien der Einsatz nicht zu spät erfolgen. Auf Glucocorticoide als entzündungshemmende Substanzen sollte, abgesehen vom Einsatz bei sekundären Autoantikörper-assoziierten Psy-

chosen, aufgrund ihres Psychose-fördernden Potenzials generell verzichtet werden. Auch der klinische Einsatz von Omega-3-Fettsäuren bei jungen prodromalen und FEP-Patienten ist bekannt. Um den breiten Einsatz antiinflammatorischer Substanzen empfehlen zu können, ist allerdings die Schaffung einer besseren Evidenzlage notwendig. Hier sollten auch weitere Faktoren wie periphere Entzündungswerte, Dauer und Schwere der Erkrankung, begleitende Medikation oder andere begleitende Therapieformen berücksichtigt werden.

### Interessenkonflikterklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

### Literatur

- Abolfazli R, Hosseini M, Ghanizadeh A, Ghaleiha A, et al. Double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination fluoxetine plus modafinil versus fluoxetine plus placebo in the treatment of major depression. *Depress Anxiety* 2011;28:297–302.
- Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, et al. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;90:179–85.
- Albuquerque EX, Schwarcz R. Kynurenic acid as an antagonist of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors in the brain: facts and challenges. *Biochem Pharmacol* 2013;85:1027–32.
- Alvarez DN, Wiegert O, Joëls M, Krugers HJ. Corticosterone and stress reduce synaptic potentiation in mouse hippocampal slices with mild stimulation. *Neuroscience* 2002;115:1119–26.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edition. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing, 2013.
- Ashdown H, Dumont Y, Ng M, Poole S, et al. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2006;11:47–55.
- Attari A, Mojdeh A, Khalifeh Soltani FAS, Najrzadegan MR. Aspirin inclusion in antipsychotic treatment on severity of symptoms in schizophrenia: A randomized clinical trial. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2016;11:e5848.
- Bai S, Guo W, Feng Y, Deng H, et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:21–32.
- Banks WA. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des* 2005;11:973–84.
- Berk M, Dean OM, Cotton SM, Jeavons S, et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2014;75:628–36.
- Bidaut-Russell M, Gabriel SE. Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:739–53.
- Borgdorff P, Handoko ML, Wong YY, Tangelder GJ. COX-2 inhibition by use of rofecoxib or high dose aspirin enhances ADP-induced platelet aggregation in fresh blood. *Open Cardiovasc Med J* 2010;4:198–205.
- Braun D, Longman RS, Albert ML. A two-step induction of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) activity during dendritic-cell maturation. *Blood* 2005;106:2375–81.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774–80.
- Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2004;161:889–95.
- Bye N, Habgood MD, Callaway JK, Malakooti N, et al. Transient neuroprotection by minocycline following traumatic brain injury is associated with attenuated microglial activation but no changes in cell apoptosis or neutrophil infiltration. *Exp Neurol* 2007;204:220–33.
- Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, et al. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2019;49:2307–19.
- Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 2015;1851:469–84.
- Casquero-Veiga M, Romero-Miguel D, MacDowell KS, Torres-Sanchez S, et al. Omega-3 fatty acids during adolescence prevent schizophrenia-related behavioural deficits: Neurophysiological evidences from the prenatal viral infection with PolyI:C. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;46:14–27.
- Cerqueira JJ, Pêgo JM, Taipa R, Bessa JM, et al. Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *J Neurosci* 2005;25:7792–800.
- Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stage-specific effects. *Ann Clin Psychiatry* 2015;27:289–96.
- Cho M, Lee TY, Kwak YB, Yoon YB, et al. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:742–59.
- Colmegna I, Perandones CE, Chaves JG. Minocycline induced lupus and autoimmune hepatitis. *J Rheumatol* 2000;27:1567–8.
- Dahlgren J, Samuelsson AM, Jansson T, Holmång A. Interleukin-6 in the maternal circulation reaches the rat fetus in mid-gestation. *Pediatr Res* 2006;60:147–51.
- 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.
- das Neves Duarte JM, Kulak A, Gholam-Razae MM, Cuenod M, et al. N-acetylcysteine normalizes neurochemical changes in the glutathione-deficient schizophrenia mouse model during development. *Biol Psychiatry* 2012;71:1006–14.
- Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:225–42.
- Deakin B, Suckling J, Barnes TRE, Byrne K, et al. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:885–94.
- Dean OM, Kanchanatawan B, Ashton M, Mohebbi M, et al. Adjunctive minocycline treatment for major depressive disorder: A proof of concept trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:829–40.
- DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, et al. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1057–64.
- De Giorgi R, De Crescenzo F, Rizzo Pesci N, Martens M, et al. Statins for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2021;16:e0249409.
- de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:463–75.
- de Kloet ER, Reul J, Sutanto W. Corticosteroids and the brain. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1990;37:387–94.
- Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology* 2005;102:409–15.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Langfassung, 2015, 2. Auflage, Version 5. 2015. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de (Zugriff am 11.06.2021).
- Dunn AJ. Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:608–17.
- Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline-induced autoimmune syndromes: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:392–7.
- Emadi-Kouchak H, Mohammadinejad P, Asadollahi-Amin A, Rasoulinejad M, et al. Therapeutic effects of minocycline on mild-to-moderate depression in HIV patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:20–6.
- Esshili A, Manitz MP, Freund N, Juckel G. Induction of inducible nitric oxide synthase expression in activated microglia and astrocytes following pre- and postnatal immune challenge in an animal model of schizophrenia. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2020;35:100–10.
- Fields C, Drye L, Vaidya V, Lyketsos C. Celecoxib or naproxen treatment does not benefit depressive symptoms in persons age 70 and older: findings from a randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:505–13.
- Fuller Torrey E, Peterson M. Slow and latent viruses in schizophrenia. *Lancet* 1973;302:22–4.
- Galecki P, Galecka E, Maes M, Chamielec M, et al. The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder. *J Affect Disord* 2012;138:360–6.
- Georgiou T, Wen YT, Chang CH, Kolovos P, et al. Neuroprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in a rat model of anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:1603–11.
- Giovannoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, et al. Preventive effects of minocycline in a neurodevelopmental two-hit model with relevance to schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2016;6:e772.

45. Girgis RR, Ciarleglio A, Choo T, Haynes G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of Tocilizumab, an interleukin-6 receptor antibody, for residual symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1317–23.
46. Goh KK, Chen CY, Chen CH, Lu ML. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplements on psychopathology and metabolic parameters in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2021;35:221–35.
47. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016;21:1696–709.
48. Gottschalk M, Schwarz E, Bahn S. Biomarkerforschung in der Neuropsychiatrie: Herausforderung und Potenzial. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81:243–9.
49. Guillemin GJ, Smythe G, Takikawa O, Brew BJ. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. *Glia* 2005;49:15–23.
50. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and  $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015;49:206–15.
51. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia* 2002;40:140–55.
52. He J, Evans CO, Hoffman SW, Oyesiku NM, et al. Progesterone and allopregnanolone reduce inflammatory cytokines after traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2004;189:404–12.
53. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:295–301.
54. Hong J, Bang M. Anti-inflammatory strategies for schizophrenia: a review of evidence for therapeutic applications and drug repurposing. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020;18:10–24.
55. Hu K, Sjölander A, Lu D, Walker AK, et al. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and depression, anxiety, and stress-related disorders following a cancer diagnosis: a nationwide register-based cohort study. *BMC Med* 2020;18:238.
56. Husain MI, Chaudhry IB, Husain N, Khoso AB, et al. Minocycline as an adjunct for treatment-resistant depressive symptoms: A pilot randomised placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2017;31:1166–75.
57. Iyengar RL, Gandhi S, Aneja A, Thorpe K, et al. NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis. *Am J Med* 2013;126:1017.e11–8.
58. Jablensky A. Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev* 1995;17:10–20.
59. Joyce PR, Hawes CR, Mulder RT, Sellman JD, et al. Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression. *Biol Psychiatry* 1992;32:1035–41.
60. Juckel G, Manitz MP, Brüne M, Friebe A, et al. Microglial activation in a neuroinflammatory animal model of schizophrenia – a pilot study. *Schizophr Res* 2011;131:96–100.
61. Juckel G, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S. Früherkennung beginnender schizophrener Erkrankungen. *psychoneuro* 2004;30:153–9.
62. Kabiersch A, Furukawa H, del Rey A, Besedovsky HO. Administration of interleukin-1 at birth affects dopaminergic neurons in adult mice. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:123–7.
63. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci* 2008;13:1813–26.
64. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry* 2018;23:335–43.
65. Keshavan MS, Hogarty GE. Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Dev Psychopathol* 1999;11:525–43.
66. Kessing LV, Rytgaard HC, Gerds TA, Berk M, et al. New drug candidates for depression – a nationwide population-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:68–77.
67. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, et al. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2018;55:4195–206.
68. Köhler-Forsberg O, Lydholm CN, Hjorthøj C, Nordentoft M, et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:404–19.
69. Koonsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2002;25:154–9.
70. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, et al. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:520–7.
71. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, et al. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011;183:1835–43.
72. Lee SC, Liu W, Dickson DW, Brosnan CF, et al. Cytokine production by human fetal microglia and astrocytes. Differential induction by lipopolysaccharide and IL-1 beta. *J Immunol* 1993;150:2659–67.
73. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2019;9:190.
74. Lieb J, Karmali R, Horrobin D. Elevated levels of prostaglandin e2 and thromboxane B2 in depression. *Prostaglandins Leukot Med* 1983;10:361–7.
75. Lin T, Du J, Liu L, Wu Z, et al. Treatment with minocycline suppresses microglia activation and reverses neural stem cells loss after simulated microgravity. *Biomed Res Int* 2020;2020:7348745.
76. Lin XH, Young SH, Luo JC, Peng YL, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients taking selective COX-2 inhibitors: a nationwide population-based cohort study. *Pain Med* 2018;19:225–31.
77. Lotrich FE. Major depression during interferon- $\alpha$  treatment: vulnerability and prevention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11:417–25.
78. Lugo-Huitrón R, Ugalde Muñoz P, Pineda B, Pedraza-Chaverri J, et al. Quinolinic acid: an endogenous neurotoxin with multiple targets. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013: 104024.
79. Maes M, Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, et al. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:7–24.
80. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995;34:301–9.
81. Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Okayli G, et al. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: Further evidence for an immune response. *Psychiatry Res* 1994;54:143–60.
82. Markham JA, Koenig JJ. Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;214:89–106.
83. Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. Neural development, cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2001;27:457–76.
84. McFarland AJ, Davey AK, McDermott CM, Grant GD, et al. Differences in statin associated neuroprotection corresponds with either decreased production of IL- $\beta$  or TNF- $\alpha$  in an in vitro model of neuroinflammation-induced neurodegeneration. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018;344:56–73.
85. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67–76.
86. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:227–31.
87. Meyer U, Feldon J, Yee BK. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;35:959–72.
88. Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, et al. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry* 1999;156:1120.
89. Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:461–7.
90. Müller N, Krause D, Dehning S, Musil R, et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res* 2010;121:118–24.
91. Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, et al. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1029–34.
92. Müller N, Schwarz MJ. Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen. *Nervenarzt* 2007;78:1261–73.
93. Müller N, Schwarz MJ. Immunologische Aspekte bei schizophrenen Störungen. *Nervenarzt* 2007;78:253–6, 258–60, 262–3.
94. Müller N, Schwarz MJ. Immune system and schizophrenia. *Curr Immunol Rev* 2010;6:213–20.
95. Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, et al. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2001;77:247–53.
96. Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, et al. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:79–85.
97. Naderi Y, Panahi Y, Barreto GE, Sahebkar A. Neuroprotective effects of minocycline on focal cerebral ischemia injury: a systematic review. *Neural Regen Res* 2019;15:773–82.
98. Nettis MA, Lombardo G, Hastings C, Zajkowska Z, et al. Augmentation therapy with minocycline in treatment-resistant depression patients with low-grade peripheral inflammation: results from a double-blind randomised clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:939–48.
99. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl):39–47; discussion 48–50.

100. Nomura I, Kishi T, Ikuta T, Iwata N. Statin add-on therapy in the antipsychotic treatment of schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2018;260:41–7.
101. Ozaki K, Kato D, Ikegami A, Hashimoto A, et al. Maternal immune activation induces sustained changes in fetal microglia motility. *Sci Rep* 2020;10:21378.
102. Palacio JR, Markert UR, Martínez P. Anti-inflammatory properties of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-activated macrophages. *Inflamm Res* 2011;60:695–704.
103. Peng B, Kong G, Yang C, Ming Y. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation. *Cell Death Dis* 2020;11:79.
104. Plass D, Vos T, Hornberg C, Scheidt-Nave C, et al. Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:629–38.
105. Raineri M, Gonzalez B, Goitia B, Garcia-Rill E, et al. Modafinil abrogates methamphetamine-induced neuroinflammation and apoptotic effects in the mouse striatum. *PLoS One* 2012;7:e46599.
106. Ramakrishna J, Johnson AR, Banner BF. Long-term minocycline use for acne in healthy adolescents can cause severe autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:787–90.
107. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11:81s–110s.
108. Rapaport MH, Delrahim KK, Bresee CJ, Maddux RE, et al. Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:1594–6.
109. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 2012;17:1228–38.
110. Rider P, Carmi Y, Cohen I. Biologics for targeting inflammatory cytokines, clinical uses, and limitations. *Int J Cell Biol* 2016;2016:9259646.
111. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. The role of IFN-gamma and TNF-alpha-responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res* 2005;25:20–30.
112. Romeo B, Brunet-Lecomte M, Martelli C, Benyamina A. Kinetics of cytokine levels during antipsychotic treatment in schizophrenia: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018;21:828–36.
113. Schmidt L, Ceglarek U, Kortz L, Hoop M, et al. Mechanisms of involvement of eicosanoids and their precursors in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Med Chem* 2013;9:763–73.
114. Schmidt L, Phelps E, Friedel J, Shokrane F. Acetylsalicylic acid (aspirin) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8:CD012116.
115. Schwarz E, Izmailov R, Spain M, Barnes A, et al. Validation of a blood-based laboratory test to aid in the confirmation of a diagnosis of schizophrenia. *Biomark Insights* 2010;5:39–47.
116. Schwieler L, Erhardt S, Erhardt C, Engberg G. Prostaglandin-mediated control of rat brain kynurenic acid synthesis – opposite actions by COX-1 and COX-2 isoforms. *J Neural Transm (Vienna)* 2005;112:863–72.
117. Sepanjia K, Modabbernia A, Ashrafi M, Modabbernia MJ, et al. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2093–100.
118. Sepehrmanesh Z, Fahimi H, Akasheh G, Davoudi M, et al. The effects of combined sertraline and aspirin therapy on depression severity among patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Electron Physician* 2017;9:5770–7.
119. Shackelford RE, Alford PB, Xue Y, Thai SF, et al. Aspirin inhibits tumor necrosis factor alpha gene expression in murine tissue macrophages. *Mol Pharmacol* 1997;52:421–9.
120. Shanks N, Lightman SL. The maternal-neonatal neuro-immune interface: Are there long-term implications for inflammatory or stress-related disease? *J Clin Invest* 2001;108:1567–73.
121. Shen H, Li R, Yan R, Zhou X, et al. Adjunctive therapy with statins in schizophrenia patients: A meta-analysis and implications. *Psychiatry Res* 2018;262:84–93.
122. Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009;460:753–7.
123. Shiri J, Amichai B. Intracranial hypertension and minocycline. *Ann Intern Med* 1997;127:168.
124. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233:674–88.
125. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991;35:298–306.
126. Smith SEP, Li J, Garbett K, Mirnics K, et al. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci* 2007;27:10695–702.
127. Solmi M, Veronese N, Thapa N, Facchini S, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of minocycline in schizophrenia. *CNS Spectr* 2017;22:415–26.
128. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JVV, Fowler R, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006;114:1028–35.
129. Sommer IE, de Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:414–9.
130. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009;460:744–7.
131. Steffen A, Thom J, Jacobi F, Holstiege J, et al. Trends in prevalence of depression in Germany between 2009 and 2017 based on nationwide ambulatory claims data. *J Affect Disord* 2020;271:239–47.
132. Stone TW, Behan WM, MacDonald M, Darlington LG. Possible mediation of quinolinic acid-induced hippocampal damage by reactive oxygen species. *Amino Acids* 2000;19:275–81.
133. Swanepoel T, Möller M, Harvey BH. N-acetyl cysteine reverses bio-behavioural changes induced by prenatal inflammation, adolescent methamphetamine exposure and combined challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235:351–68.
134. Tebartz van Elst L, Bechter K, Prüss H, Hasan A, et al. Autoantikörper-assoziierte schizophreiforme Psychosen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt* 2019;90:745–61.
135. Tehrani R, Nash-Goelitz A, Adams E, Dahiya M, et al. Minocycline-induced cutaneous polyarteritis nodosa. *J Clin Rheumatol* 2007;13:146–9.
136. Tikka T, Fiebich BL, Goldsteins G, Keinänen R, et al. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci* 2001;21:2580–8.
137. Tohmi M, Tsuda N, Zheng Y, Mizuno M, et al. The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood-brain barrier of neonatal rats: a critical period for efficacy. *Neuroscience* 2007;150:234–50.
138. Torrey EF, Yolken RH. The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? *Brain Behav Immun* 2001;15:401–10.
139. van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative <sup>18</sup>F-<sup>11</sup>C-<sup>11</sup>PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2008;64:820–2.
140. Villa A, Vegeto E, Poletti A, Maggi A. Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Endocr Rev* 2016;37:372–402.
141. Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci* 2002;22:6810–8.
142. Wagner-Jauregg J. Fieberbehandlung bei Psychosen. *Wien Klin Wochenschr* 1926;76:79–82.
143. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr Bull* 2017;44:75–83.
144. Watabe M, Kato TA, Monji A, Horikawa H, et al. Does minocycline, an antibiotic with inhibitory effects on microglial activation, sharpen a sense of trust in social interaction? *Psychopharmacology (Berl)* 2012;220:551–7.
145. Weickert T, Jacomb I, Lenroot R, Lappin J, et al. S33. Reduction in peripheral c-reactive protein levels with Canakinumab administration is related to reduced positive symptom severity in patients with schizophrenia and inflammation. *Schizophr Bull* 2019;45(Suppl 2):S318.
146. Whitrow M. Wagner-Jauregg and fever therapy. *Med Hist* 1990;34:294–310.
147. Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, Tieu K, et al. Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease. *J Neurosci* 2002;22:1763–71.
148. Xia Y, Zhang Z, Lin W, Yan J, et al. Modulating microglia activation prevents maternal immune activation induced schizophrenia-relevant behavior phenotypes via arginase 1 in the dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:1896–908.
149. Xiang YQ, Zheng W, Wang SB, Yang XH, et al. Adjunctive minocycline for schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:8–18.
150. Yolland CO, Hanratty D, Neill E, Rossell SL, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials with N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54:453–66.
151. Zheng W, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatry Res* 2017;92:139–46.
152. Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, Kim BYS, et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature* 2002;417:74–8.