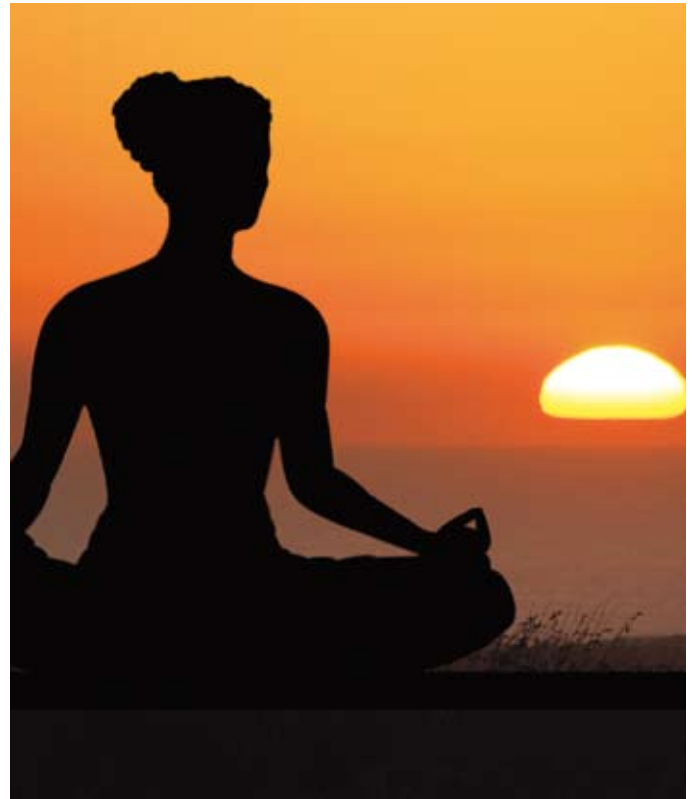


Gezielte Überwärmung für die innere Balance

Passive Ganzkörperhyperthermie bei Depressionen

Clemens Janssen*, Kay-U. Hanusch

Ein warmer Tag im Sommer, der warme Kachelofen im Winter oder ein warmes Bad am Ende eines anstrengenden Tages lösen ein Wohlbefinden in uns aus. Dieser Effekt ist bekannt und wird auch therapeutisch genutzt. Jedoch sind die entsprechenden Signalketten noch weitgehend unbekannt. Aus Beobachtungen heraus entstanden zahlreiche Behandlungsmethoden, die mittlerweile ein wissenschaftliches Fundament erhalten haben. Die Intensitäten reichen von milder über moderate bis hin zur intensiven Behandlung mit Wärme. Die Indikationen sind verschiedener Art. In den letzten Jahren wurde milde und moderate Wärme primär bei körperlichen Beschwerden eingesetzt, intensive Wärme mittels Hyperthermie primär bei onkologischen Erkrankungen [1]. Letztere hat in den vergangenen Jahren an Anerkennung gewonnen, und das Behandlungsspektrum wurde zunehmend größer. In der onkologischen Behandlung beschrieben die behandelnden Ärzte immer wieder auch eine Verbesserung der psychischen Verfassung ihrer Patienten nach Hyperthermie, die nicht erklärt werden konnte, aber zunehmend an Aufmerksamkeit gewann. Aus diesen Beobachtungen heraus entwickelt sich derzeit die hyperthermische Behandlung von Depressionen.



Entwicklung der Depressionsmodelle

Bereits in den 60er-Jahren beschrieben Wissenschaftler die Beteiligung von Serotonin (5-HT) bei depressiven Erkrankungen, was zu weiterer Forschung in den folgenden Jahren führte [2]. Die Erforschung der Serotoninbeteiligung löste die damals gängige Katecholaminhypothese der Depression ab, bei der Noradrenalin im Focus stand. Später etablierte sich die Zwei- oder Drei-Typen-Theorie der Depression, bei der angenommen wurde, dass je nach Patient oder klinischer Symptomatik ein Defizit im serotonergen, noradrenergen oder dopaminergen System vorliegt, gegeben falls auch in Kombination: eine serotonerge Beteiligung bei rein affektiven Bildern, noradrenerge Beteiligung bei melancholischen Bildern mit psychosomatischer Retardierung und dopaminergem Imbalance bei zusätzlichen psychotischen Symptomen.

Die Hypothese einer verminderten serotonergen Aktivität festigte sich im Laufe der Jahre durch die Untersuchung von 5-HT in Blut und Liquor von depressiven Patienten, aber auch in den Gehirnen von depressiven Menschen und Suizidopfern. Auch das positive Outcome der Verabreichung von 5-HT-Vorstufen wie Tryptophan und 5-HT selbst sowie Tryptophan-Depletions-Tests und Untersuchungen bei Tryptophan-armer Ernährung waren ein weiterer Beleg dieser Hypothese.

Das Rezeptorenmodell der Depression

Erkenntnisse der letzten Jahre lassen vermuten, dass nicht primär die totale Menge an Serotonin, Cortisol und Glutamat für das Auftreten von Depressionen verantwortlich ist, sondern die Dichte ihrer postsynaptischen Rezeptoren sowie eine Desensibilisierung von präsynaptischen Autorezeptoren (5-HT_{1A}) im Hippocampus [2, 3]. Sensitivitäts- wie auch Expressionsänderungen von post- und präsynaptischen Rezeptoren werden beispielsweise als Grund für die Verbesserung bei der Behandlung depressiver Patienten beschrieben, vermutlich durch Wiederherstellung der physiologischen Neurotransmission.

Während einer physiologischen Stressreaktion wird Cortisol, aktiviert durch die Stressachse (HPA-Achse), aus den Nebennierenrinden freigesetzt. Ein Negativ-Feedback-Mechanismus, der durch Cortisol selbst initiiert wird, reguliert dabei die Stressreaktion [2, 4]. Die regulierenden Rezeptoren sind: 5-HT_{1A} und MR (Mineralocorticoid Rezeptor) [5, 6]. Diese hoch affinen Rezeptoren regulieren nicht nur die HPA-Achse, sondern auch in Verbindung mit dem Nucleus suprachiasmaticus die zirkadianen Rhythmen. Chronischer Stress gilt als die häufigste Ursache für die Entstehung von Depressionen. Die diesbezügliche Stressreaktion geht mit einer vermehrten Cortisolfreisetzung einher, was langfristig zur Adaptation der hoch aff-

finen Rezeptoren und damit zur Verringerung des negativen Feedbacks führt. Die Folgen sind eine hyperaktive, nicht ausreichend regulierte HPA-Achse, erhöhte basale Cortisolwerte und erniedrigte Serotoninspiegel (Abbildung 1). In diesem Zusammenhang sind bei depressiven Patienten eine fehlende morgendliche Cortisol-Spitze sowie eine erhöhte Körpertemperatur zu beobachten.

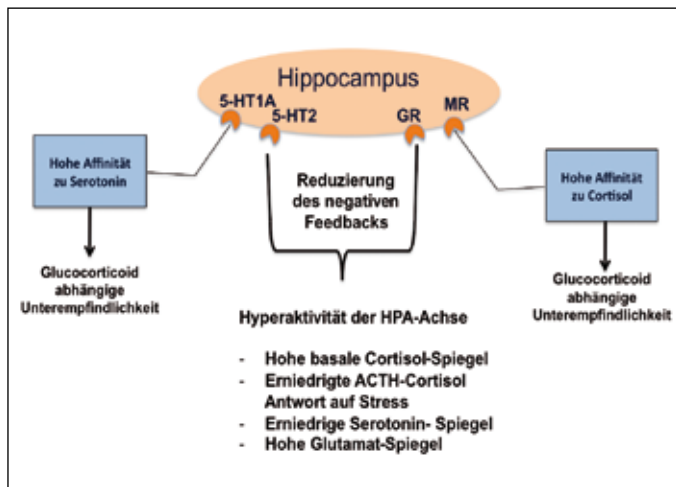


Abb. 1: Einfluss des Hippocampus auf das negativ Feedback

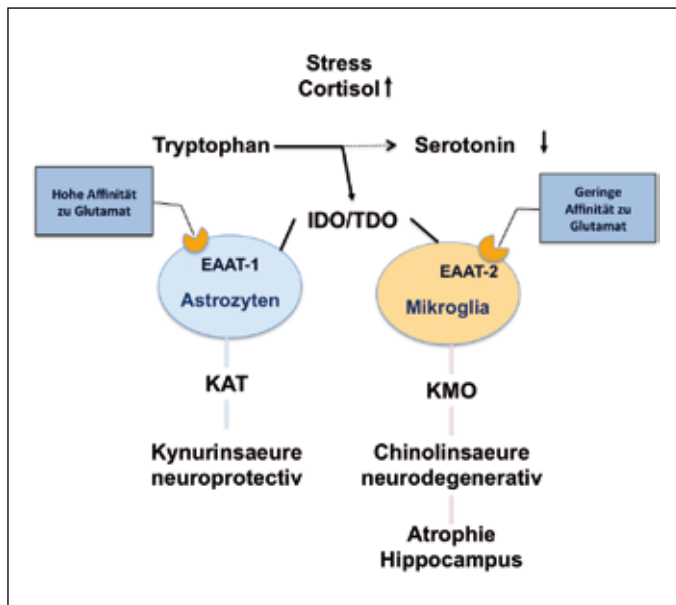


Abb. 2: Stressbedingter Einfluss auf den Tryptophan Stoffwechsel

Die Reduzierung der 5-HT_{1A} Rezeptoren in den Astrozyten wirkt sich auch auf den Glutamat-Spiegel aus. Während einer Entzündungs- oder physiologischen Stressreaktionen wird der Tryptophan-Pathway zu Serotonin durch die Enzyme Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) oder Tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) unterbrochen. Tryptophan wird daraufhin in den Astrozyten zu Kynureninsäure (neuroprotectiv) und in den Mikrogliazellen zu Chinolinsäure (neurodegenerativ) verstoffwechselt. Die Regulation zwischen beiden erfolgt über die Glutamatrücktransporter EAAT-1 in den Astrocyten und EAAT-2 in den Mikrogliazellen. Der EAAT1 ist hoch affin zu Glutamat [7–9]. Bei einer chronischen Stressreaktion führt der höhere

Glutamat-Spiegel zur Adaptation des EAAT1, wodurch die glutamaterge Aktivität in Richtung Microglia verschoben wird. Folge ist die Atrophie des Hippocampus (Abbildung 2).

Einfluss der passiven milden Ganzkörperhyperthermie

Der Zusammenhang zwischen Cortisol und passiver Hyperthermie konnte bereits mehrfach dargestellt werden. So konnte gezeigt werden, dass sich die Cortisolmenge bei niedrig dosierten Hyperthermien (Anstieg der Rektaltemperatur um 0.65°C) nicht änderte. Bei einem Überwärmungsbad mit einem Anstieg der rektalen Temperatur um 1.55°C jedoch signifikant [10]. Eine umfassende Untersuchung im Übererwärmungsbad zeigte einen zu Beginn abfallenden Cortisolspiegel, der bei zunehmender Hitzedisposition wieder anstieg [11]. Bühring schlussfolgerte, dass das Absinken des Cortisolspiegels mit einer höheren zellulären Aktivität einherging (biphasisches Verhalten). Dieser Effekt konnte bereits bei verschiedenen weiteren Wärmedispositionen (Sauna, IR-Hyperthermie) reproduziert werden [12, 13]. Die Ergebnisse lassen auf eine sich zuspitzende Stressreaktion durch Hyperthermie schließen.

Das wohlige Gefühl, welches in einer warmen Umgebung auftritt, ist neuesten Erkenntnissen zufolge unter anderem dem Serotonin und dessen Signalisierung in verschiedene Bereiche des Gehirns zuzuschreiben. Temperaturveränderungen werden über Sensoren der Haut wahrgenommen und signalisieren über die TRPV-Ionenkanäle in Rückenmark und Gehirn. Die TRPV-Familie umfasst eine Reihe von thermosensiblen Kanälen von denen der TRPV4 bisher am umfassendsten beschrieben wurde. Dieser reagiert bei einer Temperaturspanne zwischen 27°C und 42°C, wobei erst bei 34°C deutliche Aktionspotentiale gemessen wurden, welche mit Anstieg der Temperatur dominanter wurden. Der TRPV4-Ionenkanal hat eine direkte Verschaltung in einen Bereich der Raphe-Kerne, dem DRI (Interfascikulärer Anteil der Raphe-Kerne). Dort werden durch die Signalisierung Neuronen gereizt und reagieren mit der Ausschüttung von Serotonin in den synaptischen Spalt [14]. Das Serotonin bindet vorwiegend an die hoch affinen 5-HT_{1A} Rezeptoren, welche das wohlige Gefühl in warmer Umgebung erklären. Durch die Ausschüttung von Serotonin werden die Amygdala gehemmt und verschiedene Areale in Frontalhirn und Hippocampus aktiviert, welche die HPA-Achse regulieren. Bei zunehmender Hitzedisposition erhöht sich progredient die Feuerrate der TRPV4-Projektion in den DRI. Die vermehrte Freisetzung von Serotonin aktiviert nun zunehmend die 5-HT₂ Rezeptorengruppe und initiiert die evaporative Thermoregulation (Schwitzen). Ab einem Bereich von 40°C bis 42°C verringert sich die Feuerrate wieder zunehmend [15].

Der Zusammenhang zwischen Glutamat und passiver Hyperthermie konnte bislang nur am Mausmodell beschrieben werden. Cupta et al. erforschten eine durch Hitzestress induzierte Reduzierung von Glutamat bei Mäusen [16]. Pharmakologische Erkenntnisse zeigen auf, dass die Aktivität der Serotoninrezeptoren Einfluss auf die Glutamataktivität hat [17]. Ein biphasischer Verlauf der Glutamatfreisetzung bei zunehmender Hitzedisposition kann vermutet werden.

Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass das Wirkprinzip der passiven Hyperthermie bei Depressionen in einer Modulation der Rezeptordichte bzw. -sensibilität durch Cortisol, Serotonin und Glutamat zu suchen ist.

Hypothetisches Modell der Wirkung von Hyperthermie

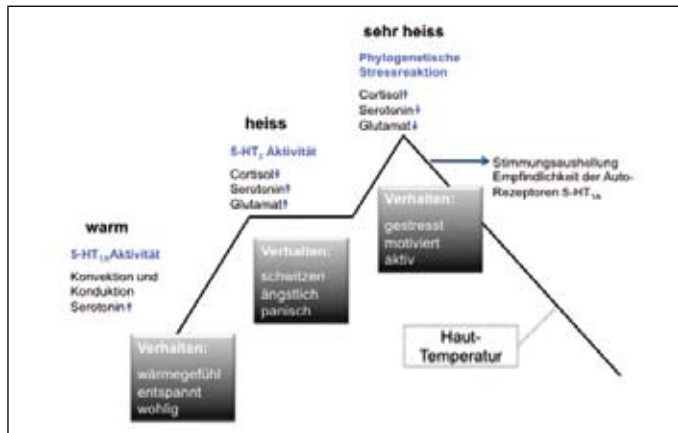


Abb. 3: Modell Wirkmechanismus der Ganzkörperhyperthermie

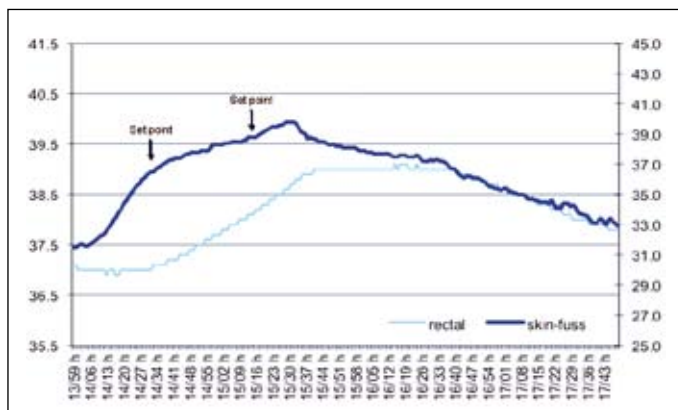


Abb. 4: Körpertemperaturen (Haut-Fuss und rektal) während Hyperthermie

Durch die Bestrahlung in der Hyperthermiekammer steigt die Hauttemperatur zunächst an, und es kommt zur Reizung freier Nervenenden und Merkelzellen. Diese signalisieren über den TRPV4-Pathway in den DRI der Raphekerne, woraufhin vermehrt Serotonin freigesetzt wird. 5-HT_{1A}-Rezeptoren werden aktiviert. Die Patienten fühlen sich wohl und entspannt. Die Wärmeverteilung erfolgt über Konduktion und Konvektion.

Steigt die Hauttemperatur bei weiterer Hitzezufuhr an, erhöhen sich Feuerrate der TRPV4 und Freisetzung von Serotonin. Die Aktivität der hoch-affinen 5-HT_{1A}-Rezeptoren verringert sich und es werden vermehrt die Rezeptoren der 5-HT₂-Gruppe angesprochen. Die evaporative Thermoregulation wird initiiert. Die Patienten beginnen zu Schwitzen, fühlen sich gestresst und ängstlich.

Bei weiterer Hitzezufuhr und einer Hauttemperatur von 40°C–42°C gerät die evaporative Thermoregulation an ihre Grenzen. Die TRPV4-Feuerrate verringert sich zunehmend, es kommt zu einer Stressreaktion mit Aktivierung der HPA-Achse und des Locus Coeruleus. Die Patienten fühlen sich gestresst aber voller Energie und Tatendrang. Zu Beginn dieser Phase werden die Wärmelampen abgeschaltet und eine Stauphase eingeleitet. Die exakten Temperaturen für die jeweiligen Reaktionen konnten bislang nicht beschrieben werden. Sie können derzeit nur mit warm, heiß und sehr heiß klassifiziert werden.

Eigene Beobachtungen bei 10 depressiven Patienten zeigten eine Verbesserung der psychischen Lage nach 5 Tagen auf. ADS_{baseline} (Allgemeine Depressionsskala) = 28.33±8.58 ADS_{5Tage} = 17.5±8.02. Folgeuntersuchungen zeigten in 8 Fällen eine nachhaltige Verbesserung nach 10 Wochen, ADS = 13.57±7.59. Bei allen Patienten konnte nach der Behandlung eine Reduzierung der zirkadianen Körpertemperatur beobachtet werden, was auf eine vermehrte Aktivität von 5-HT_{1A}-Rezeptoren schließen lässt. Die Modulation der Rezeptordichte bzw. -sensibilität ist eine logische Schlussfolgerung.

Fazit

Es scheint, als ob die Thermoregulation ein phylogenetisch sehr alter Regulationsmechanismus ist, der aus evolutionärer Sicht starken Einfluss auf unser Überleben hatte. Die Behandlung mit Wärme scheint eine alte und hierarchisch sehr hoch angeordnete Stressreaktion zu initiieren, woraufhin sich eine Homöostase in der Rezeptordichte einstellt. Man könnte hier von einem Reboot des Hippocampus sprechen.

Autoren:

Kay-U. Hanusch, dipl. Physiotherapeut & Therapeut für klinische Psycho-Neuro-Immunologie
 Leitung Physiotherapie in der Aeskulap-Klinik
 Aeskulap-Klinik, Gersauerstrasse 8, CH-6440 Brunnen
 Tel.: +41 (0)41 825 49 72, E-Mail: kay.hanusch@aeskulap.com

Clemens Janssen, dipl. Physiotherapeut & Therapeut für klinische Psycho-Neuro-Immunologie
 Tel.: +49 8677 206395
 E-Mail: clemens.janssen@iacpni.org

Literatur:

- [1] Koltyn, K.F., et al., Changes in mood state following whole-body hyperthermia. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group, 1992. 8(3): p. 305-7.
- [2] Kriegbaum, C., et al., Serotonin Now: Part 2 Behavioral Genetics and Psychopathology. Fortschr Neurol Psychiat 2010.
- [3] Kriegbaum, C., et al., Serotonin Now: Part 1 Neurobiology and Developmental Genetics. Fortschr Neurol Psychiat 2010.
- [4] Belmaker, R.H. and G. Agam, Major depressive disorder. The New England journal of medicine, 2008. 358(1): p. 55-68.
- [5] Tafet, G.E., et al., Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression. Cognitive, affective & behavioral neuroscience, 2001. 1(4): p. 388-93.
- [6] Tafet, G.E., M. Toister-Achituv, and M. Shinitzky, Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression. Cognitive, affective & behavioral neuroscience, 2001. 1(1): p. 96-104.
- [7] McNally, L., Z. Bhagwagar, and J. Hannestad, Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. CNS spectrums, 2008. 13(6): p. 501-10.
- [8] Muller, N. and M.J. Schwarz, [Immunological aspects of depressive disorders]. Der Nervenarzt, 2007. 78(11): p. 1261-73.
- [9] Oxenkrug, G.F., Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. The Israel journal of psychiatry and related sciences, 2010. 47(1): p. 56-63.
- [10] Schmidt, K.L., Hyperthermie und Fieber: Wirkung bei Mensch und Tier. Klinik, Pathologie, Immunologie, Wirkung auf Entzündungen, 1987. Hippokrates Verlag.
- [11] Bühring, M., Klinik der Hyperthermie - Untersuchungen im Überwärmungsbad 1984: Hippocrates.
- [12] Jezova, D., R. Kvetnansky, and M. Vigas, Sex differences in endocrine response to hyperthermia in sauna. Acta physiologica Scandinavica, 1994. 150(3): p. 293-8.
- [13] Jimenez, C., et al., Effects of passive hyperthermia versus exercise-induced hyperthermia on immune responses: hormonal implications. European cytokine network, 2007. 18(3): p. 154-61.
- [14] Lowry, C.A., S.L. Lightman, and D.J. Nutt, That warm fuzzy feeling: brain serotonergic neurons and the regulation of emotion. Journal of psychopharmacology, 2009. 23(4): p. 392-400.
- [15] Patapoutian, A., et al., ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. Nature reviews Neuroscience, 2003. 4(7): p. 529-39.
- [16] Rao, V.V. and M.L. Gupta, Effect of heat and cold stress on brain glutamic acid. Federation proceedings, 1966. 25(4): p. 1185-6.
- [17] Barnes, N.M., Neuronal 5-HT Receptors and SERT. TOCRIS Bioscience Scientific Review Series, 2011.