

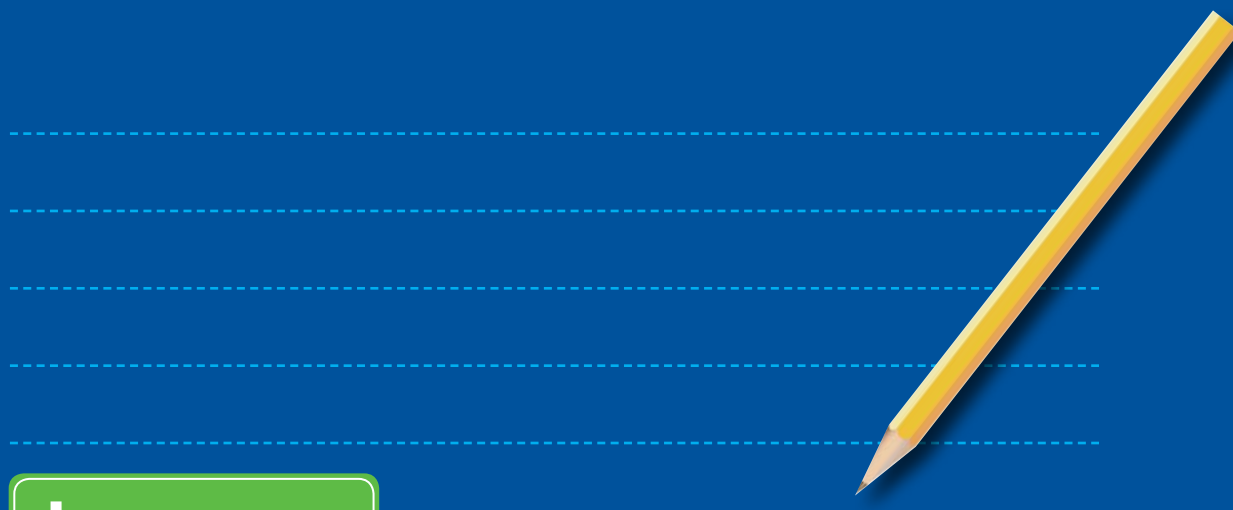


Schäfer • Reif • Juckel (Hrsg.)

**THERAPIE-TOOLS**



# Bipolare Störungen



ARBEITSMATERIAL

**BELTZ**

# KAPITEL 2 /

## Neurobiologische Erklärungsmodelle Bipolarer Störungen

Georg Juckel • Paraskevi Mavrogiorgou • Josef Priller • Klara Meister • Michael Bauer

Weitgehend unklar ist bis heute die Ätiologie der Bipolaren Störung, wobei eine multifaktorielle Genese mit sowohl biologisch-genetischen als auch psychosozialen Faktoren angenommen wird (Abb. 2.1). Bei der Erforschung der Ursachen konnten in den vergangenen Jahren mit Hilfe der modernen molekularbiologischen und bildgebenden Verfahren (z. B. in Form von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktioneller Kernspintomographie (fMRT)) erhebliche Fortschritte erzielt werden (Abb. 2.2).

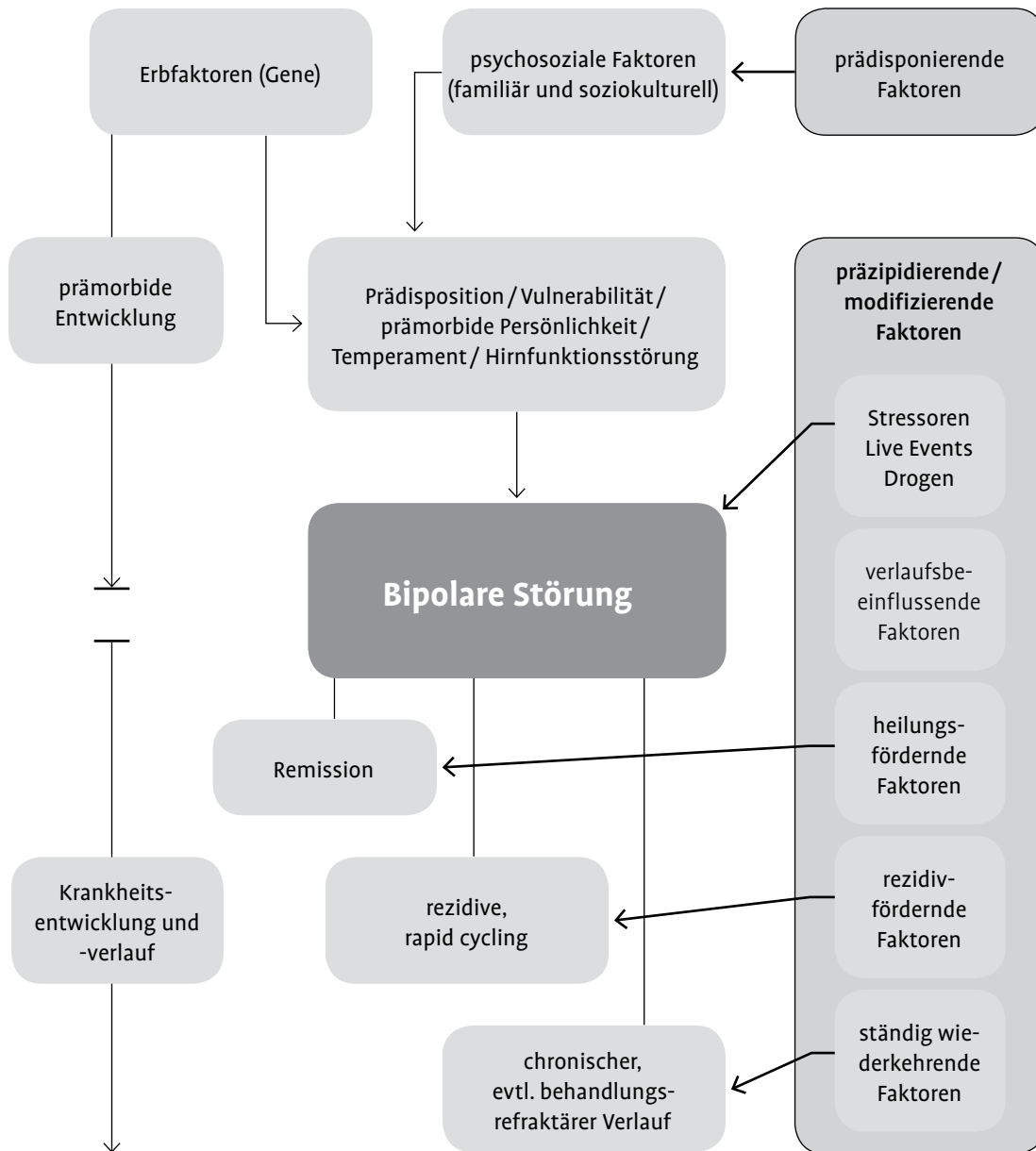
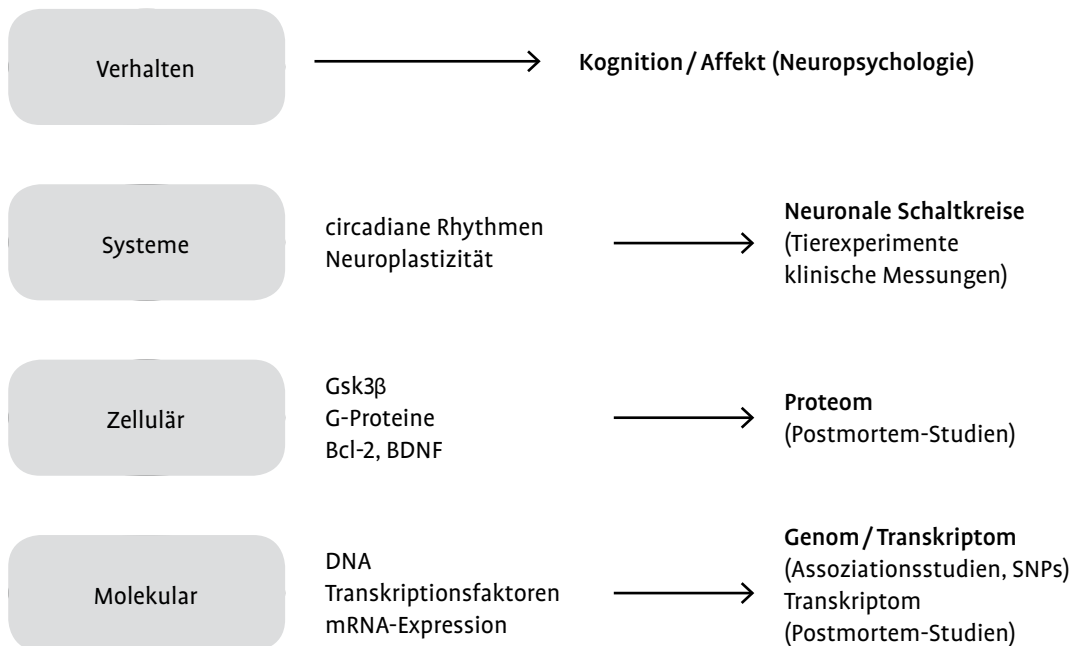


Abbildung 2.1 Entstehungsmodell und Verlauf Bipolarer Störungen



**Abbildung 2.2** Pathophysiologie der Bipolaren Erkrankung und ihre verschiedenen physiologischen Ebenen (Molekular, Zellulär, Systeme und Verhalten). SNPs: Single nucleotide polymorphisms; Bcl-2: B-cell leukemia/lymphoma-2; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor, Gsk3β: Glycogen synthase kinase3 β, Transkriptom: Gesamtheit der zellulären messenger RNA (mRNA)-Spezies und deren Expressionslevel, Proteom: Gesamtheit der zellulären Protein-Spezies und deren Expressionslevel (modifiziert nach Manjii & Lenox, 2000).

## 2.1 Genetische Befunde

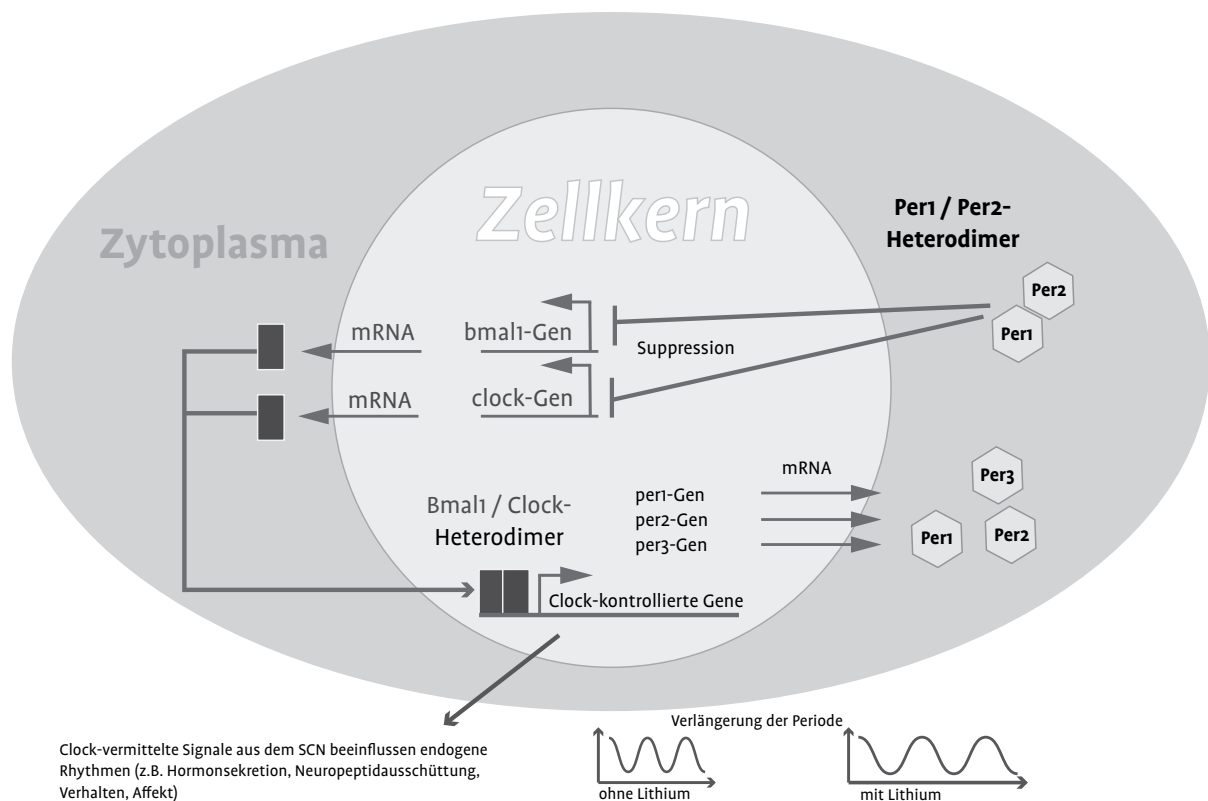
Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien haben gezeigt, dass genetische Faktoren einen wichtigen Beitrag zur Ätiologie der Bipolaren Erkrankung leisten. Die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge beträgt je nach Studie zwischen 43 und 75 Prozent (Kieseppä et al., 2004). Unterscheidet man bei den affektiven Störungen zwischen unipolaren und bipolaren Erkrankungen, ist die Konkordanzrate bei den bipolaren Zwillingen höher als bei den unipolaren, was auf einen größeren Einfluss genetischer Faktoren bei der Bipolaren Erkrankung hinweist. Die Polarität (unipolar, bipolar) ist bei monozygoten Zwillingen meist konsistent. Diese Daten legen nahe, dass bipolare und unipolare Erkrankungen genetische Ähnlichkeiten aufweisen.

Das Erkrankungsrisiko bei Verwandten ersten Grades ist bei der Bipolaren Erkrankung deutlich erhöht und beträgt um die 10 Prozent bei einem Lebenszeitrisko von 1 Prozent in der Allgemeinbevölkerung (Kato, 2001). Schließlich zeigten sich auch in größeren Adoptionsstudien stark erhöhte Raten Bipolarer Erkrankungen im Vergleich zur Gesamtpopulation. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Erkrankung genetisch mit determiniert ist, dass Umweltfaktoren bei der Entstehung der Bipolaren Erkrankung aber ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. Trotz des erheblichen Einflusses genetischer Faktoren auf die Entstehung der Bipolaren Erkrankung konnten die verantwortlichen Gene bislang nicht identifiziert werden (Schulze, 2010). Dies liegt unter anderem daran, dass eine komplexe genetische Heterogenität existiert, d. h. mehrere Suszeptibilitätsgene mit der Umwelt interagieren und für ähnliche klinische Symptome prädisponieren. Gen-Kopplungsstudien erbrachten bislang mehrfach replizierte Befunde zu den Kandidatenregionen auf den Chromosomen 4, 12, 18, 21 und 22.

## 2.2 Störungen des zirkadianen Rhythmus

Bipolare Patienten leiden sowohl in depressiven als auch in manischen Phasen unter deutlichen Alterationen des zirkadianen Rhythmus. Beispielsweise zeigen depressive Patienten neben diurnalen Schwankungen des Affektes ein vorzeitiges Erwachen, eine verkürzte REM-Schlaf-Latenz, Veränderungen endokrinologischer Sekretionsprofile sowie ein verspätetes Erreichen der minimalen Körperkerntemperatur. Insgesamt scheint bei bipolaren Patienten eine Verkürzung der zirkadianen Periode vorzuliegen. Schlafentzug kann bei etwa 50 Prozent der depressiven Patienten zu einer klinischen Besserung führen, führt aber bei 5 bis 25 Prozent der bipolaren Patienten zur Provokation hypomanischer und manischer Phasen (Colombo et al., 1999). Das phasische Auftreten von Affektstörungen ist charakteristisch für Bipolare Erkrankungen, sodass den Veränderungen des biologischen Rhythmus, des inneren Zeitgebers und seiner Genetik eine pathogenetische Rolle zukommen könnte.

Biologische Rhythmen werden durch eine Kombination von internen circadianen Schrittmachern und externen Schlüsselreizen, wie z. B. Tag-Nacht-Zyklus, bestimmt. Bei Säugetieren befindet sich der interne circadiane Schrittmacher im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus und reguliert die Periode von physiologischen Rhythmen und Verhaltensrhythmen auf ungefähr 24 Stunden. Die basale oszillatorische Funktion hängt von zwei Transkriptionsfaktoren ab: CLOCK und BMAL1. Diese bilden miteinander ein Dimer, welches als positives Element agiert und die Expression von Genen, z. B. PER, aktiviert. Das PER-Protein agiert als ein negatives Element in einem Feedback-Mechanismus und supprimiert die Aktivierung der positiven Elemente (Abb. 2.3).



**Abbildung 2.3** Modell zum Clock-Genzyklus im Nucleus suprachiasmaticus (SCN). Bmal1/Clock-Heterodimere binden an Promotoren und aktivieren die Transkription der Clock-kontrollierten Gene sowie der per1-, 2- und 3-Gene. PER1- und PER2-Proteine bilden Heterodimere, welche nach Translokation in den Zellkern als negativer Rückkopplungsmechanismus die Transkription der Clock-kontrollierten Gene inhibieren.

## 2.3 Neurotrophe Faktoren und Neuroplastizität

Neurotrophine sind essentiell für die Entwicklung des zentralen Nervensystems, insbesondere für das Aussprossen der Neuriten, die phänotypische Differenzierung der Neurone und die Synaptogenese. Zusätzlich zu ihrer Rolle in der Entwicklung tragen sie zur Plastizität des Gehirns bei. Darunter versteht man strukturelle und funktionelle Umgestaltungen des zentralen Nervensystems in Reaktion auf sensomotorische, emotionale und psychosoziale Stimuli. Zu der Familie der Neurotrophine gehören unter anderem BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NGF (nerve growth factor) und NT-3 (neurotrophin 3). Im Rahmen von Depressionen kommt es zu einer Reduktion der Serumspiegel von BDNF, deren Ausmaß mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (Karege et al., 2002). Dabei könnte Stress als wesentlicher Risikofaktor für affektive Erkrankungen eine mögliche Rolle bei der Suppression der BDNF-Transkription zukommen. Es wird angenommen, dass bei affektiven Störungen ein angeborener oder erworbener Mangel an Neurotrophinen zu einer Unfähigkeit des Gehirns führt, sich an wechselnde Umweltreize strukturell und funktionell anzupassen (Plastizität). Danach könnte man die Bipolaren Erkrankungen als Folge einer inadäquaten Reaktion auf Stress deuten.

### Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion

Im zentralen Nervensystem spielen komplexe Signalnetzwerke eine bedeutende Rolle, da zahllose extrazellulär generierte Informationen verstärkt und gewichtet werden müssen, bevor sie von Nerven- und Gliazellen integriert an Effektoren weitergegeben werden können. Jede Zelle ist mit einem System von Molekülen zur intrazellulären Signaltransduktion ausgestattet, das kaskadenartig aufgebaut ist und wechselseitige Beeinflussungen erlaubt. Die Bindung von Neurotransmittern an Rezeptoren auf der Zelloberfläche führt zu einer allosterischen Konformationsänderung des Rezeptormoleküls und zur Aktivierung sogenannter G-Proteine, welche wiederum second messenger wie cAMP, Inositol1,4,5-Triphosphat (IP3) und Diacylglycerol mobilisieren. Diese intrazellulären Botenstoffe aktivieren Proteinkinasen direkt (z. B. PKA, PKC) oder indirekt über eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration (z. B. CaMK). Wachstumsfaktoren wie BDNF binden an Rezeptoren, die selbst Tyrosinkinaseaktivität entfalten (TrkB) und die ERK-MAP-Kinase sowie PI-3K/AKT Kaskaden in Gang setzen. Patienten mit Bipolarer Erkrankung weisen charakteristische Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion auf, welche in Abbildung 2.4 zusammengefasst sind. Insbesondere sind in Post-mortem-Untersuchungen erhöhte Mengen an stimulatorischem G-Protein (Gsa) und eine verstärkte Aktivität der Adenylatzyklase im Gehirn bipolar erkrankter Patienten nachgewiesen worden (Gould & Manji, 2002, Tab. 2.1).

**Tabelle 2.1** Veränderungen der intrazellulären Signalkaskaden bei der Bipolaren Störung

Molekül	Befunde bei Bipolarer Störung
<b>cAMP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ normale basale cAMP-Spiegel in Plasma und Liquor</li> <li>▶ verminderte cAMP-vermittelte Antworten in Leukozyten während depressiver Phasen</li> <li>▶ erhöhte cAMP-vermittelte Antworten in spezifischen Hirnregionen (post mortem)</li> <li>▶ erhöhte cAMP-abhängige Phosphorylierung in Leukozyten während euthymer Phasen</li> </ul>
<b>G-Proteine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gsa erhöht in Thrombozyten und Leukozyten während manischer und euthymer Phasen</li> <li>▶ Gsa und Gsa-mRNA erhöht in spezifischen Hirnregionen (post mortem)</li> <li>▶ erhöhte G-Protein-Rezeptorbindung im Gehirn (post mortem)</li> </ul>
<b>Phosphatidylinositol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ erhöhter PIP2-Membrangehalt in Thrombozyten während manischer Phasen</li> <li>▶ verminderter PIP2-Membrangehalt bei mit Lithium behandelten Patienten während euthymer Phasen</li> <li>▶ verminderte Inositol-Spiegel regionsspezifisch im frontalen Kortex (post mortem)</li> <li>▶ verminderte G-Protein-stimulierte PI-Hydrolyse im okzipitalen Kortex (post mortem)</li> <li>▶ erhöhte Phosphomonoesterase-Aktivität während manischer und depressiver Phasen</li> </ul>

Molekül	Befunde bei Bipolarer Störung
<b>PKC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ erhöhte PKC-Aktivität in Thrombozyten während manischer Phasen</li> <li>▶ erhöhte PKC-Aktivität (isoformspezifisch) in kortikalen Arealen (post mortem)</li> <li>▶ verminderte PKC-Aktivität (isoformspezifisch) bei mit Lithium behandelten Patienten</li> </ul>
<b>Intrazelluläres Ca<sup>2+</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ erhöhte basale Ca<sup>2+</sup>-Spiegel in Thrombozyten und Leukozyten während manischer, depressiver und euthymer Phasen</li> <li>▶ erhöhte stimulierte Ca<sup>2+</sup>-Antworten in Thrombozyten und Leukozyten während manischer und depressiver Phasen</li> </ul>

### Monaminerge Neurotransmitter

Bereits in den 1960er Jahren rückten die Aminhypothesen (Schildkraut, 1965) als wesentlicher pathogenetischer Faktor affektiver Erkrankungen in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses. Von diesen Hypothesen ausgehend postulierte man als Ursache von Depressionen eine Erniedrigung von Noradrenalin und Serotonin, hingegen bei der Manie eine Erhöhung dieser biogenen Amine. Nicht zuletzt die Wirksamkeit noradrenerg oder serotonerg wirkender Substanzen bei der Behandlung depressiver Symptome einerseits und der Ausbruch manischer Zustände durch eben diese andererseits wurde immer wieder als Beleg für eine wesentliche Rolle der Katecholamine bei affektiven Störungen angesehen. Messungen der pathogenetisch relevanten Neurotransmitter und ihrer Metaboliten im Liquor oder Plasma bipolarer Patienten lieferten zwar Hinweise für eine Dysfunktion der noradrenergen bzw. serotonergen Neurotransmission, allerdings reichen die vielfältigen Befunde nicht zu einem in sich vollends geklärten neurochemischen Krankheitsmodell Bipolarer Störungen aus (Elhwuegi, 2004). Darüber hinaus konnten keine eindeutigen Unterschiede in Bezug der Art und des Ausmaßes der noradrenergen bzw. serotonergen Dysfunktion zwischen unipolarer und bipolarer affektiver Störung gefunden werden. Lediglich Post-mortem-Untersuchungen legen Hinweise für das Vorliegen struktureller und letztlich funktioneller Unterschiede in der dysfunktionalen Neurotransmission biogener Amine zwischen unipolarer und bipolarer Störungen nahe. So zeigten bipolar affektive Patienten eine höhere Neuronenzahl im Locus coeruleus, dem hauptsächlich Noradrenalin enthaltenden Hirnstammkern, als unipolare Patienten und gesunde Kontrollen. Aufgrund des engen funktionellen Zusammenhangs zwischen noradrenergem System und Antrieb könnte dies ein Korrelat für die klinischen Unterschiede zwischen uni- und bipolarer Störung sein (Baumann & Bogerts, 2001). Unklar ist bislang auch, inwieweit die bei affektiven Erkrankungen beschriebenen Veränderungen des dopaminergen Systems im Sinne einer verminderten Neurotransmission bei Depressiven und einer Normalisierung bzw. Erhöhung desselbigen in der Manie zwischen unipolarer und bipolarer Störung differenzieren können.

### Neuroendokrinologische Veränderungen

Ein wichtiges neuroendokrinologisches System, dessen pathogenetische Bedeutung für affektive Störungen seit langem erforscht wird, ist die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HHS) (Bauer et al., 2008). Das Vorkommen psychiatrischer Symptomatik, insbesondere depressiver und kognitiver Störungen, bei primären Schilddrüsenerkrankungen ist häufig, allerdings relativ unspezifisch. Während der überwiegende Teil depressiver Patienten zwar laborchemisch (peripher) euthyreot ist, gibt es dennoch Hinweise dafür, dass eher subklinische Abweichungen der Schilddrüsen-Stoffwechsellage einen ätiologischen und/oder krankheitsunterhaltenden Faktor bei bipolaren Erkrankungen darstellen, insbesondere bei Rapid-Cycling-Verläufen. Nicht zuletzt wird dies ex juvantibus deutlich: Schilddrüsenhormone scheinen den antidepressiven Effekt herkömmlicher Medikamente zu beschleunigen und eine hochdosierte, zusätzlich zur klassischen medikamentösen Behandlung durchgeführte Schilddrüsenhormongabe (im Sinne einer Augmentation) beeinflusst zunächst therapieresistent erscheinende akute depressive Krankheitsbilder und Verläufe affektiver Störungen positiv. Dies gilt insbesondere für akute und prophylaxeresistente Bipolare Störungen und Rapid Cycling. Auf welche Art und Weise Schilddrüsenhormone ihre Wirkung bei affektiven Erkrankungen entfalten, ist bislang nicht geklärt. Mögliche Wirkmechanismen könnten sein den Ausgleich einer »zentralen Hypothyreose«, die Beeinflussung von an