

Breites Spektrum möglicher Ursachen Bipolarer Störungen

Forschungsansätze und Hypothesen

Anna Forsthoff & Heinz Grunze, München

Bipolare Störungen stellen unter den psychiatrischen Erkrankungen ein häufiges Krankheitsbild dar. In ihrer Gesamtheit sind sie jedoch aufgrund der Ausweitung der diagnostischen Konzepte recht heterogen, so dass sich die Erforschung der Ursachen auf die einzelnen Subgruppen konzentriert. Die weitaus meisten Befunde liegen für die typische Bipolar-I-Störung vor.

Die Erforschung biologischer Ursachen von Bipolar-I-Störungen gewinnt zunehmend an Bedeutung: Ihre weltweit relativ identische Lebenszeitprävalenzrate von 0,3 bis 1,5 % [41] sowie das relativ junge Alter bei Ersterkrankung lassen einen biologischen, genetisch determinierten Auslöser vermuten. Allerdings steht die Forschung der genetischen Ursachen bipolarer Störungen erst am Anfang. Zu den so genannten Kandidatengenegen gehören hauptsächlich Gene, die den Dopamin-, Serotonin- und cyclo-AMP-Metabolismus regulieren, aber auch Gene, die in der Schmerzvermittlung eine Rolle spielen, wie z.B. Preproenkephalin und TAC1 [32].

Viele Kandidatengene

Die meisten der Kandidatengene sind dabei auf den Chromosomen 18, 4 und 21 lokalisiert [29]. Die Vielzahl der möglichen Gene macht jedoch schon jetzt klar, dass ein monogenetischer Mechanismus für Bipolare Störungen gänzlich unwahrscheinlich ist, sondern dass vielmehr zahlreiche, sich in ihren Auswirkungen möglicherweise additiv verhaltende Veränderungen verschiedener Gene zum klinischen Bild einer bipolaren Störung beitragen. Dementsprechend erscheint eine kausale Therapie durch gezielte genetische Eingriffe noch in weiter Ferne.

Auswirkungen genetischer Aberrationen, z.B. auf den Neurotransmitterhaushalt, aber auch auf neuroendokrine Achsen, lassen sich jedoch bereits heute bei Bipolaren Störungen gut charakterisieren.

Ihre Spezifität für Bipolare Störungen ist dabei allerdings umstritten, da sich ähnliche Veränderungen auch oft bei unipolaren Depressionen und z.T. auch bei Schizophrenien finden. Zusammen mit ergänzenden Befunden über den Wirkmechanismus von Stimmungsstabilisierern (insbesondere deren neuroprotektiven und Neurogenese-fördernden Effekte) sowie morphologischen Befunden der Bildgebung und von Post-mortem-Untersuchungen, setzt sich jedoch bereits heute ein umfassenderes Bild zu biologischen Veränderungen bei Bipolaren Störungen zusammen, denen durch eine entsprechende Therapie syndromal entgegengesteuert werden kann. Diese einzelnen Teile dieses Mosaiks sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

Neurotransmitter-Hypothesen bei Bipolaren Störungen

Für die Genese depressiver Störungen gilt die Katecholaminhypothese [35] als gut etabliert. Ein relativer zentralnervöser Mangel an Serotonin oder Noradrenalin scheint in Beziehung zur Entwicklung depressiver Symptome zu stehen, wobei sowohl prä- als auch postsynaptische Veränderungen gleichermaßen involviert sein können [5]. Verminderte Spiegel des Hauptmetaboliten von Noradrenalin, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglykol (MHPG) zeigen sich als häufig replizierter Befund bei depressiven Patienten. Aber auch bei bipolaren Patienten mit einem Ultra-Rapid-cycling besteht eine Korrelation zwischen MHPG-Ausscheidung und Stim-

mungslage [21]. Janowsky & Overstreet [19] erweiterten diese Hypothese im Sinne einer adrenerg-cholenergen Dysregulation bei bipolaren Störungen, da auch pharmakologisch ausgelöste Änderungen der cholinergen Aktivität zu erheblichen Stimmungsschwankungen führen können. Über eine Veränderung der α_2 -Rezeptoren kann bei einer noradrenergen Unterfunktion indirekt auch das Adenylatzyklase-System betroffen sein. Eine Veränderung des cAMP-Metabolismus wiederum wird auch mit der Depressionsgenese in Verbindung gebracht [9]. Antidepressiva können dabei nicht nur alleine über α_2 -Rezeptoren dieses System beeinflussen, sondern auch unmittelbar auf die nachgeschaltete intrazelluläre Signalübertragung einwirken.

Die langfristige Gabe noradrenerg wirksamer Antidepressiva beeinflusst auch Rezeptor-unabhängig z.B. die Aktivität von CREB (cAMP-responsive-element-binding-proteins [27]). Die Aktivierung von CREB wiederum spielt eine zentrale Rolle für Neuroplastizität und zytoprotektive Mechanismen.

Welche Rolle spielt Serotonin?

Auch die Bedeutung von Serotonin in der Pathogenese affektiver Störungen wird seit langem diskutiert [38]. Depressive und manische Symptome können durch eine veränderte serotonerge Neurotransmission hervorgerufen bzw. moduliert werden [28]. Gerade Merkmale der Impulsivität, wie z.B. Suizidalität, scheinen mit einer erniedrigten Konzentration des Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIAA) einherzugehen [25]. Entsprechend erscheinen serotonerg wirksame Antidepressiva nicht nur auf Symptome der Depression, sondern auch auf krankhafte Impulsivität wirkungsvoll zu sein.

Welcher Mechanismus auf 5HT-Rezeptor-Ebene jedoch für die Affektstabilisierung letztgültig verantwortlich ist, wird angesichts der Vielzahl von 5HT-Rezeptoren kontrovers diskutiert. Eine Herabregulierung von 5HT₂-Rezeptoren, wie von *Biegon* [4] postuliert, ist als alleiniger Wirkmechanismus nicht unwidersprochen, da z.B. durch die Elektrokrampftherapie 5HT₂-Rezeptoren herauf-, aber nicht herabreguliert werden. Eine Erhöhung der Aktivität des postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptors

wird ebenfalls mit antidepressiver Wirksamkeit in Verbindung gebracht [6]. Darüber hinaus führt z.B. der 5HT_{1A}-Antagonist Ipsapiron auch zu einer Aktivierung der HPA-Achse mit verstärkter Freisetzung von ACTH und Kortison [24].

Jedoch auch hinsichtlich der Manie wird eine zentrale serotonerge Unterfunktion diskutiert [26]. Kognitive Störungen und erhöhte Irritabilität im Rahmen bipolarer Episoden können möglicherweise mit Veränderungen des zentralen serotonergen Metabolismus in Zusammenhang gebracht werden. So stellt Serotonin einen starken Modulator der In-vitro-Modelle für Lernvorgänge und Erinnerung, der so genannten Long-term Potentiation (LTP) und Long-term Depression (LTD), dar [31].

Zusammenfassend erscheint die Modulation des serotonergen Systems einen Einfluss bei Bipolaren Störungen auf der Symptomebene zu haben, der eindeutige kausale Zusammenhang ist jedoch weiterhin ungeklärt.

Dopaminausschüttung beeinflusst Manie und Depression

Auch Veränderungen des Dopamin-Metabolismus korrelieren in ausgeprägtem Maße mit Affektschwankungen [10]. Erhöhte Dopaminausschüttung, vor allem im präfrontalen Kortex, korreliert mit Symptomen der Manie, eine Verminderung hingegen mit denen in einer Depression. Entsprechend werden antidopaminerg wirksame Substanzen in der Akutbehandlung der Manie mit großem Erfolg eingesetzt. Aber auch Stimmungsstabilisierer beeinflussen den Dopamin-Stoffwechsel. Die mehrwöchige Behandlung mit Valproat konnte in einer PET-Studie eine deutliche Verminderung der präsynaptischen Dopaminwirkung in den Basalganglien bewirken [42]. Somit scheint insbesondere ein enger Zusammenhang zwischen manischen Symptomen und erhöhter Dopamintransmission zu bestehen.

GABA und Glutamat

Auch andere Neurotransmitter, wie z.B. GABA und Glutamat, können bei bipolaren Störungen von Bedeutung sein. So wirken z.B. die als Stimmungsstabilisierer eingesetzten Antiepileptika Carbamazepin, Valproat und auch Lamotrigin im Sinne einer Beeinflussung dieser Systeme. Eine umfas-

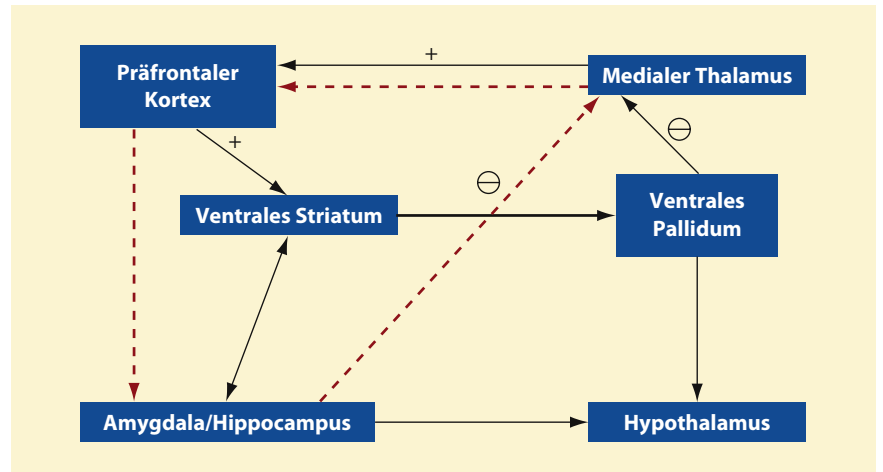


Abb. 1: Neuronale Schaltkreise bei affektiven Störungen. Gestrichelt dargestellt ein limbisch-thalamopräfrontaler und mit durchgehender Linie ein striatopallidal-thalamopräfrontaler Kreis. Präfrontal sind insbesondere anteriore cinguläre und ventromediale kortikale Regionen involviert. In beiden Circuits resultieren die bisher für affektive Störungen berichteten strukturellen oder funktionellen Veränderungen (Pfeile) vorzugsweise in einer Desinhibition thalamo-kortikaler Systeme. Vielfache Verschaltungen mit Hirnstammkernen sind übersichtshalber nicht dargestellt (modifiziert nach [3]).

sende Darstellung der verschiedenen Effekte sprengt jedoch den Rahmen dieser Übersichtsarbeit. Auf entsprechend weiterführende Literatur sei daher verwiesen [17].

Modulation der intrazellulären Signaltransduktion und Veränderungen der Zytoarchitektur

Charakteristisches Merkmal bipolarer Störungen ist ihr episodenhaftes Auftreten, dabei zumeist mit deutlicher Progredienz der Phasen während des Verlaufes der Erkrankung. Als Erklärung hierfür wird die so genannte Kindling-Theorie herangezogen [40]. Repetitive, unterschwellige elektrische Reizung der Amygdala führt im Tierversuch schließlich zu spontaner epileptischer Aktivität und geht mit morphologischen Veränderungen des Mandelkerns einher [33].

Ein analoger Prozess könnte auch bei bipolaren Störungen vorliegen, zumal neben Veränderungen des präfrontalen Kortex und des Hippocampus auch die Amygdala in neuroradiologischen Untersuchungen Volumenveränderungen aufweist [8]. Eine zentrale Rolle beim so genannten Kindling-Prozess spielt die intrazelluläre Kalziumkonzentration. Verschiedenste Studien konnten zeigen, dass die Mobilisation von Kalzium durch erhöhten extrazellulären Einstrom bzw. durch Freisetzung aus intrazellulären Speichern bei depressi-

ven Patienten erhöht ist [37]. Dementsprechend können Kalziumantagonisten nicht nur Anti-Kindling-, sondern auch stimmungsstabilisierende Eigenschaften aufweisen. Kalziumantagonistische Eigenschaften haben aber u.a. auch phasenprophylaktisch wirksame Medikamente, wie Lithium, Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin [16; 39]. Erhöhte intrazelluläre Kalziumspiegel führen zunächst zu einer Aktivitätssteigerung der Adenylatzyklase, was als klinischem Korrelat einem manischen Syndrom entsprechen könnte, bei weiterem Anstieg des Kalziums jedoch zu einer Hemmung metabolischer Prozesse, was wiederum mit einem depressiven Zustandsbild in Verbindung gebracht werden könnte. Exzessive Kalziumkonzentrationen führen hingegen zum Zelltod; auf Volumenabnahmen und potenzielle Substanzverluste, bei neuroradiologischen Untersuchungen bipolarer Patienten beobachtet, wurde bereits hingewiesen.

Neben Kalzium sind jedoch auch verschiedene andere Substanzen wichtig, die auf die Überlebensfähigkeit der Nervenzelle entscheidenden Einfluss haben. Protektiv wirken z.B. BDNF (Brain-derived neurotrophic factor, [11]), Aktivierung von ERK (extracellular signal-regulated kinase[13]) sowie anti-apoptotische Proteine der Bcl-2-Familie [34]. Diese Faktoren werden direkt oder indirekt durch Stimmungs-

stabilisierer wie Lithium und Valproat aktiviert und können somit neurodegenerativen Entwicklungen bei bipolaren Störungen entgegenwirken. Für eine umfangreiche Darstellung sei auf *Grunze et al.* 2004 [15] verwiesen.

Rolle der HPA-Achse

Bezüglich einer Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) gibt es eine Vielzahl von Befunden zu depressiven Episoden, die sowohl bei uni-, als auch bei bipolaren Erkrankungen beschrieben sind, nämlich eine zentrale CRF-Überaktivität bei verminderter zentraler und peripherer Feed-back-Hemmung [18]. Diese Überaktivität der HPA-Achse wurde auch bei manischen Episoden Bipolarer Störungen von *Stokes & Sikes* [36] sowie *Kiriike et al.* [22] beschrieben.

Auch HPT-Achse von Bedeutung?

Allerdings existieren zur Manie auch widersprüchliche Befunde. Hinsichtlich der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse) gibt es einige Hinweise auf ihre Bedeutung bei bipolaren Störungen. Hypothyreose scheint nicht nur ein kontrübrierender Faktor zur Depression, sondern auch zu einem Rapid-cycling-Verlauf zu sein [1; 2]. Bereits eine latente Hypothyreose kann zu einem so genannten Switch der Depression in die Manie unter antidepressiver Therapie prädisponieren [7]. Allerdings konnte in der bisher größten Untersuchung [23] keine signifikante Korrelation zwischen Schilddrüsenfehlfunktion und Phasenhäufigkeit bei bipolaren Störungen festgestellt werden. Bereits eine klinisch relevante Rolle spielte die Substitution mit Schilddrüsenhormonen (im allgemeinen T4 aufgrund der besseren Verträglichkeit) bei therapieresistenten Depressionen, auch bei bipolaren Depressionen. Gegenwärtig läuft eine große plazebokontrollierte Untersuchung zu dieser Strategie-Therapie, die die ersten positiven Befunde offener Untersuchungen bei bipolaren Patienten bestätigen soll.

Morphologische Veränderungen bei bipolaren Erkrankungen

Mittlerweile können wir bereits auf eine größere Anzahl struktureller und funktio-

ner Bildgebungsuntersuchungen bei bipolaren Störungen zurückgreifen. Hinweise auf potenzielle „regions of interest“ ergaben sich aus der Traumaforschung. Schädelhirntraumata und strukturellere Hirnläsionen dorso-lateral und präfrontal sowie in den linksseitigen Basalganglien scheinen das Risiko einer Depression zu erhöhen [14], während rechtsseitige Temporallappenläsionen das Risiko für eine Manie zu erhöhen scheinen [20]. Entscheidend für die Stimmungsregulierung scheint ein Schaltkreis zu sein, der das limbische System mit Amygdala-Hippocampus-Komplex, Gyrus cinguli, präfrontalem Kortex, sowie subkortikal den medialen Thalamus, Striatum, Hypothalamus und ventrales Pallidum miteinander verbindet [3] (siehe Abb.1).

MRT-Daten

Mehrere MRT-Studien beschreiben zudem höhere Inzidenzen kortikaler Hyperintensitäten bei bipolaren Patienten, deren Ausmaß mit kognitiven Störungen, familiärer Belastung mit psychiatrischen Krankheitsbildern und einem frühen Erkrankungsbeginn korreliert [12].

Differierende Befunde bei Patienten mit bipolarer Erkrankung existieren in Bezug auf eine Volumenabnahme im Bereich des Frontallappens, Nucleus caudatus, Putamen, Hirnstammes und des Kleinhirns. Hier wurden sowohl verminderte als auch zum Teil erhöhte Volumina beschrieben [15].

Gesicherte Daten, inwieweit Volumenänderungen sich durch eine entsprechende neuroprotektive Behandlung, z.B. mit Lithiumsalzen, aufhalten bzw. rückgängig machen lassen, existieren bisher noch nicht; allerdings lassen erste kleine Untersuchungen [30] auf einen möglichen Neurogenese-fördernden Effekt von Lithium in diesen kritischen Hirnregionen bei bipolaren Patienten schließen. Für eine umfangreichere Darstellung der neuromorphologischen und neuroradiologischen Befunde sei wiederum auf die weiterführende Literatur [15] verwiesen.

Keine kausale Therapie, aber symptomlindernde Interventionen

Wir verfügen bereits über viele Mosaiksteinchen aus dem Bereich der genetischen Forschung zu Veränderungen der

Neurotransmission, zu Veränderungen der intrazellulären Struktur und schließlich auch zur veränderten Morphologie. Diese Mosaiksteinchen müssen allerdings noch zu einem Gesamtbild zusammengefügt werden, wobei bereits jetzt abzusehen ist, dass selbst bei einer syndromal relativ einheitlich erscheinenden Erkrankung wie der Bipolar-I-Störung, sich ein sehr komplexes und von Individuum zu Individuum auch unterschiedliches Muster ergeben wird.

Kausale Therapien bipolarer Störungen im engeren Sinne wird es daher auf absehbare Zeit sicher nicht geben, allerdings können wir durch ein besseres Verständnis einzelner Zusammenhänge spezifischere Interventionen entwickeln, die symptombezogenen Linderung verschaffen. Dies schließt nicht nur alleine die Psychopharmakotherapie ein, Veränderungen von Neurotransmission und morphologischen Strukturen werden z.B. auch bei der EKT, und sogar bei einer erfolgreich durchgeführten Psychotherapie diskutiert. ■

Literatur bei den Verfassern oder im Internet unter www.derneurologe-psiater.de

Korrespondenz:
Dr. A. Forsthoff
Dr. H. Grunze (✉)
Psychiatrische Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Nußbaumstraße 7
80336 München

FAZIT FÜR DIE PRAXIS:

- › Zahlreiche, möglicherweise additiv wirkende genetische Veränderungen tragen zum Bild der bipolaren Störung bei.
- › Derzeit ist keine kausale Therapie durch gezielte genetische Eingriffe möglich.
- › Depressive und manische Symptome können durch veränderte serotonerge Neurotransmission hervorgerufen werden.
- › Die Modulation des serotonergen Systems scheint einen Einfluss auf die Symptome bipolarer Störungen zu haben.