

Christian Imboden¹, Martin Hatzinger²

Biochemische Aspekte der Depression

Depressionen gehören mit einer Lebenszeitprävalenz von 15 bis 17% zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Das Risiko eines Suizids ist hoch. Lediglich bei 30 bis 35% der Menschen mit einer Depression ist diese auch diagnostiziert, noch weniger erhalten eine adäquate Behandlung, obwohl die Krankheit heute als gut behandelbar gilt. Bei depressiv Erkrankten sind diverse neurobiologische Systeme charakteristisch verändert, woraus spezifische Therapieansätze abgeleitet werden.

Einleitung

Gemäss Weltgesundheitsorganisation wird die Diagnose von Depressionen heute rein aufgrund des klinischen Phänotyps, anhand operationalisierter Kriterien gestellt. Abhängig von der Anzahl Kriterien wird die Schwere der Depression eingestuft. Aufgrund der Verlaufsform wird zwischen unipolaren und, falls früher manische oder hypomane Episoden auftraten, bipolaren Störungen unterschieden [1].

Ursachenhypothesen

Man geht aufgrund der Forschung der letzten Jahrzehnte von einem Modell

(sog. «life events») bei vulnerablen Personen ein gutbelegter Befund.

Für die Entstehung einer Vulnerabilität spielen die Heredität und psychologische Faktoren eine Rolle. Diese Interaktion zwischen Anlage und Umwelt rückte in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus der Forschung.

Neurobiologische Modelle

Heute stehen im Wesentlichen drei Hypothesen im Zentrum des Interesses. Durch die Entdeckung der antidepressiven Wirkung der Trizyklika resp. der MAO-Hemmer wurde bereits vor über vier Dekaden die Monoamin-Mangel-Hypothese der Depression entwickelt, das heisst, es liegen an der Synapse im Spalt tiefere Konzentrationen an Serotonin, Noradrenalin und Dopamin vor. Als weiteres Modell gesellte sich die neuroendokrine Hypothese hinzu: Insbesondere die Veränderungen im hypothalamisch-hypophysären-adrenokortikalen System mit dem peripheren Effektorhormon Cortisol stehen dabei im Vordergrund. Bei Gesunden führt die Ausschüttung von Cortisol zu einer negativen Rückkopplung über die Kortikoidrezeptoren im Hippocampus. Diese ist bei Depressiven gestört, was sich durch einen pathologischen Dexamethason/Corticotropin Releasing Hormon-Stimulationstest (DEX/CRH-Test) aufzeigen lässt. Dieses neurobiologische System ist nicht nur während einer akuten depressiven Episode ausgeleert, sondern ist auch ein Prädiktor für das therapeutische Ansprechen in der Akuttherapie wie auch für den Langzeitverlauf [2, 3].

Mit einer zunehmenden Anzahl durchgemachter depressiver Episoden wird die Schwelle für das Auslösen einer

neuen Phase immer mehr herabgesetzt (Kindling-Effekt), während parallel die Auslenkung der Stressachse im Sinne einer neurobiologischen Narbenbildung zunimmt. Hirnmorphologisch konnte nachgewiesen werden, dass das übergeordnete Zentrum der Stressachse, der an Glukokortikoidrezeptoren reiche Hippocampus, in Abhängigkeit der Dauer einer unbehandelten Depression eine Volumenminderung erfährt [4]. Eine Nichtbehandlung einer Depression führt also zu funktionellen und strukturellen neurobiologischen Schäden. Die Behandlung mit Antidepressiva scheint dabei den Prozess wieder umzukehren. In diesem Zusammenhang wurde die dritte neurobiologische Hypothese zur Depression formuliert: die Bedeutung neurotropher Faktoren. Deren wichtigster Vertreter ist der Brain-derived Neurotropic Factor (BDNF). Während er in der akuten Depression in gewissen Hirnbereichen reduziert ist, normalisiert sich seine Synthese wieder bei Remission. Dies steht wahrscheinlich auch in Zusammenhang mit der bei antidepressiver Behandlung beobachteten Stimulation von neuen Neuronen [5].

Zusammengefasst stehen die heute postulierten pathogenetischen Mechanismen der Depression in engem Zusammenhang, wobei dem Stress-System eine zentrale Rolle zuzukommen scheint.

Entsprechend diesen aktuellen Modellen zur Pathogenese gilt heute eine Kombination von psychologischen, psychosozialen und biologischen Therapieansätzen als Standard mit guter Evidenz-Basierung in der Behandlung von Depressionen [6, 7]. Die heutigen Antidepressiva bewirken allesamt über Wiederaufnahmehemmung respektive

Mit der Entwicklung der Molekularbiologie nähern wir uns heute neuen Modellen an, die sowohl die genetischen wie auch die entwicklungsgeschichtlichen Aspekte zur Depressionsgenese zu integrieren versuchen.

aus, bei dem die individuelle Veranlagung (genetische und entwicklungsgeschichtliche Prägung) und aktuelle Belastungsfaktoren wie Trennung, Arbeitslosigkeit, soziale Ausgrenzung etc. eine Rolle spielen (sog. «Vulnerabilitäts-Stress-Modell»). So ist die Provokation einer depressiven Episode, insbesondere beim erstmaligen Auftreten, durch akute psychosoziale Ereignisse

1 Dr. med. Christian Imboden, Leitender Arzt, Psychiatrische Dienste Solothurn, Kliniken für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik

2 Prof. Dr. med. Martin Hatzinger, Chefarzt, Psychiatrische Dienste Solothurn, Kliniken für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Professor für Psychiatrie, Medizinische Fakultät, Universität Basel

Aspects biochimiques de la dépression

Les modèles neurobiologiques actuels de la dépression reposent sur trois hypothèses: une carence en monoamines, un dérèglement de l'axe du stress et une altération de facteurs neurotrophiques, avec une interconnexion étroite entre les trois systèmes. Toutefois, la nomenclature des antidépresseurs se base exclusivement sur l'hypothèse de la carence en monoamines. Avec la recherche biologique moléculaire, nous abordons de nouveaux modèles étiopathogéniques de la dépression qui, par le biais de biomarqueurs, établissent une relation étroite avec les principes neurobiologiques et génétiques. En font par ex. partie l'activité de l'axe du stress, la physiologie du sommeil et, possiblement, l'imagerie fonctionnelle. La pharmacogénétique s'intéresse à des gènes spécifiques qui, en fonction du génotype, entraînent une réponse variable à certains antidépresseurs. L'intégration des nouveaux résultats de la recherche devrait permettre à l'avenir un traitement personnalisé et différencié des patients souffrant de dépression.

Blockierung präsynaptischer, regulierender Rezeptoren eine Erhöhung der extrazellulären Monoaminkonzentration. Neue Forschungsansätze bei therapieresistenten Depressionen befassen sich u.a. mit dem mit der Stressachse assoziierten Glutamatsystem [8].

Ausblick

Mit der Entwicklung der Molekularbiologie nähern wir uns heute neuen Modellen an, die sowohl die genetischen wie auch die entwicklungs-geschichtlichen Aspekte zur Depressionsgenese zu integrieren versuchen. Dabei sind die sogenannten Biomarker von grosser Bedeutung. Sie erlauben es, einen pathogenetischen Prozess und das Ansprechen auf therapeutische Massnahmen mit objektiv messbaren Indikatoren zu monitorisieren. Bei polygenetischen Erkrankungen wie der Depression stehen sie dabei teilweise in einer engeren Beziehung zu involvierten Genen (als sog. «Endophänotypen») als das klinisch breit definierte Syndrom. Zu den am bes-

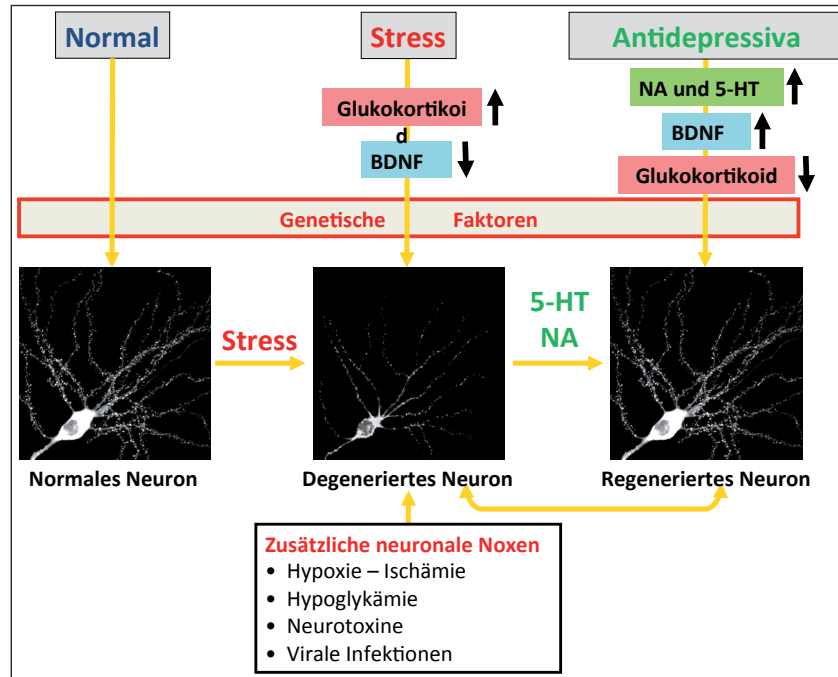


Abbildung 1: Antidepressiva, neurotrophe Faktoren und Neurogenese. BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, NA: Noradrenalin, 5-HT: Serotonin. Nach Dunman et al. 1997

ten etablierten Biomarkern bei Depressionen gehören Stressachsenaktivität, Schlafphysiologie, die bei Depressionen durch charakteristische Veränderungen wie der REM-Schlaf-Entthemung gekennzeichnet ist [9], und möglicherweise funktionelle Bildgebung mit typisch veränderten cerebralen Aktivitätsmustern [10].

Erste Untersuchungen zum Stress-System deuten einen erfolgversprechenden Weg im Erkenntnisgewinn an. Die Analyse entsprechender Kandidatengene zeigte, dass z.B. eine Gen-Variante von FKBP5 (Protein, das die Sensitivität des Glukokortikoid-Rezeptors beeinflusst) prädiktiv für das Entwickeln einer Depression ist, wenn diese Individuen in ihrem Leben traumatisiert werden [11]. Andererseits zeigten tierexperimentelle Untersuchungen, dass frühkindlicher Stress über epigenetische Mechanismen die Genexpression so nachhaltig verändert, dass auch bei erwachsenen Tieren eine bleibende Fehlregulation der Stressachse einhergehend mit Verhaltensauffälligkeiten nachweisbar ist [12].

Auch im Hinblick auf therapeutische Interventionen brachte die Genetik erste differenzierte Erkenntnisse: In pharmakogenetischen Abklärungen konnte z.B. ebenfalls für das FKBP5-Gen nachgewiesen werden, dass das

klinische Ansprechen auf Antidepressiva von der Genvariante abhängt [13]. Das genetisch polymorphe P-Glykoprotein, ein Transporterprotein an der Blut-Hirn-Schranke, beeinflusst die zentrale Konzentration gewisser Antidepressiva und somit das klinische Ansprechen [14]. Auch das Auftreten von Nebenwirkungen hängt von genetischen Faktoren ab. Beispiele dafür sind Varianten im Noradrenalin-Transporter-Gen (SCL6A) und dem Glukokortikoid-Rezeptor-Gen (NR3C1) [13]. Schliesslich erhofft man sich über die Kombination von Genotypisierung, Biomarkerforschung und einer guten klinischen Phänotypisierung neue Zielstrukturen (sog. «Targets») zu identifizieren, die zu neuen Therapieansätzen führen und gleichzeitig eine auf das Individuum massgeschneiderte Therapie erlauben [15]. Diese personalisierte Medizin, die biologische, aber auch psychosoziale Faktoren integriert, ist ein vielversprechender zukunftsweisender Weg in ätiopathogenetisch geleitete Behandlungskonzepte.

Korrespondenz:
Christian.Imboden@spital.so.ch

Referenzen

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter: www.sulm.ch/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 6-2013)