

Affektive Störungen – Neurobiologie – 423

Ulrich Hegerl und Rainer Rupprecht

- 8.1 Definition – 424**
- 8.2 Symptomatik affektiver Störungen – 424**
 - 8.2.1 Depression – 424
 - 8.2.2 Manie – 424
 - 8.2.3 Affektiv gestörte Episoden – 424
 - 8.2.4 Diagnostische Kategorien affektiver Störungen – 424
- 8.3 Prävalenz und Inzidenz – 425**
- 8.4 Verlauf und Prognose – 427**
 - 8.4.1 Verlauf und Outcome – 427
 - 8.4.2 Prädiktoren und Prognose – 428
- 8.5 Neurobiologische Erklärungsansätze der Depression – 429**
- 8.6 Neuromodulatoren – 430**
 - 8.6.1 Serotonerges System – 431
 - 8.6.2 Noradrenerges System – 432
 - 8.6.3 Dopaminerges System – 433
 - 8.6.4 Cholinerges System – 434
 - 8.6.5 Neuere Ansätze – 434
- 8.7 Neuroendokrinologische Dysfunktionen – 435**
 - 8.7.1 Das hypothalamisch-hypophysär-adrenale (HHA-)System bei Depressionen – 435
 - 8.7.2 Das hypothalamisch-hypophysär-thyreoidale (HHT-)System bei Depressionen – 437
 - 8.7.3 Das hypothalamisch-hypophysär-somatotrope (HHS-)System bei Depressionen – 438
 - 8.7.4 Das hypothalamisch-hypophysär-gonadale (HHG-)System bei Depressionen – 438
- 8.8 Neuroplastizität, Neurogenese – 438**
- 8.9 Genetik – 440**
- 8.10 Genexpression – 441**
 - 8.10.1 Molekulare Pharmakologie von Antidepressiva – 441
- Literatur – 443**

Affektive Störungen – Neuropsychologie – 447

Martin Hautzinger

- 8.11 Geschlechtszugehörigkeit – 448
- 8.12 Lebensalter – 450
- 8.13 Soziale Faktoren – 451
- 8.14 Stress und Traumatisierung – 452
- 8.15 Persönlichkeit und Kognition – 455
 - 8.15.1 Neurotizismus und Dependenz – 455
 - 8.15.2 Dysfunktionale Informationsverarbeitung – 456
- 8.16 Familiäre Belastung und Genetik – 457
- 8.17 Psychophysiologische und endokrinologische Besonderheiten – 459
 - 8.17.1 Schlafphysiologie – 459
- 8.18 Neuropsychologische Auffälligkeiten – 460
- 8.19 Neuroanatomie – 461
 - 8.19.1 Präfrontaler Kortex – 462
 - 8.19.2 Anteriores Cingulum – 463
 - 8.19.3 Hippocampus – 464
 - 8.19.4 Amygdala – 465
- 8.20 Psychobiologische Modelle – 465
 - 8.20.1 Psychobiologisches Phasenmodell affektiver Störungen – 466
 - 8.20.2 Psychobiologie bipolarer Störungen – 466
 - 8.20.3 Multifaktorielles Modell der Entwicklung affektiver Störungen – 467
- 8.21 Psychotherapie – 467
 - 8.21.1 Elemente einer Psychotherapie bei affektiven Störungen – 467
 - 8.21.2 Effektivität von Psychotherapie – 469
 - 8.21.3 Wirkmechanismen von Psychotherapie – 471
- 8.22 Perspektiven und Entwicklungen – 473
- Literatur – 475

Ulrich Hegerl und Rainer Rupprecht

- 8.1 **Definition** – 424
- 8.2 **Symptomatik affektiver Störungen** – 424
 - 8.2.1 Depression – 424
 - 8.2.2 Manie – 424
 - 8.2.3 Affektiv gestörte Episoden – 424
 - 8.2.4 Diagnostische Kategorien affektiver Störungen – 424
- 8.3 **Prävalenz und Inzidenz** – 425
- 8.4 **Verlauf und Prognose** – 427
 - 8.4.1 Verlauf und Outcome – 427
 - 8.4.2 Prädiktoren und Prognose – 428
- 8.5 **Neurobiologische Erklärungsansätze der Depression** – 429
- 8.6 **Neuromodulatoren** – 430
 - 8.6.1 Serotonerges System – 431
 - 8.6.2 Noradrenerges System – 432
 - 8.6.3 Dopaminerges System – 433
 - 8.6.4 Cholinerges System – 434
 - 8.6.5 Neuere Ansätze – 434
- 8.7 **Neuroendokrinologische Dysfunktionen** – 435
 - 8.7.1 Das hypothalamisch-hypophysär-adrenale (HHA-)System bei Depressionen – 435
 - 8.7.2 Das hypothalamisch-hypophysär-thyreoidale (HHT-)System bei Depressionen – 437
 - 8.7.3 Das hypothalamisch-hypophysär-somatotrope (HHS-)System bei Depressionen – 438
 - 8.7.4 Das hypothalamisch-hypophysär-gonadale (HHG-)System bei Depressionen – 438
- 8.8 **Neuroplastizität, Neurogenese** – 438
- 8.9 **Genetik** – 440
- 8.10 **Genexpression** – 441
 - 8.10.1 Molekulare Pharmakologie von Antidepressiva – 441
- Literatur** – 443

8.1 Definition

Affektive Störungen sind jene psychischen Erkrankungen, bei denen Beeinträchtigungen der Stimmung, der Gefühlswelt, des Antriebs und der Interessen wesentliche Kennzeichen sind; insbesondere fasst man darunter **Depressionen und Manien**. Zählt man mildere Ausprägungen depressiver und maniformer Auffälligkeiten mit, dann sind diese affektiven Störungen vermutlich die häufigsten und in allen Lebensabschnitten vorkommenden psychischen Beeinträchtigungen. Da Traurigkeit, Verstimmung, Geiztheit, gehobene Stimmung, Unruhe, Ängstlichkeit usw. zum normalen emotionalen Erleben eines Menschen gehören, ist die Abgrenzung quantitativ bzw. qualitativ verschiedener, Krankheitswert besitzender und eine Behandlung nahe legender Störungen eine zentrale diagnostische Aufgabe. Wann und wodurch die Grenze zwischen normalen Reaktionen und den als klinisch auffällig betrachteten Symptomen überschritten wird, gehört nach wie vor zu den ungelösten Fragen der Erforschung affektiver Störungen (Hautzinger 1998).

8.2 Symptomatik affektiver Störungen

8.2.1 Depression

Neben der umgangssprachlichen Anwendung des Begriffs »Depression« auf Verstimmtheitszustände im Bereich normalen Erlebens wird von Depressionen im Bereich psychischer Störungen zum einen **auf symptomatologischer Ebene**, wenn es um Einzelsymptome wie z.B. Traurigkeit oder Niedergeschlagenheit geht, und zum anderen **auf syndromaler Ebene** als einem als zusammenhängend angenommenen Merkmalskomplex mit emotionalen, kognitiven, motorischen (behavioralen, interaktionalen), motivationalen, physiologischen, endokrinologischen Komponenten gesprochen.

8.2.2 Manie

Bei Manien ist die Stimmung gehoben, expansiv oder gereizt. Dabei ist die Stimmungsveränderung situationsunangemessen und kann zwischen sorgloser Heiterkeit, Geiztheit und heftiger Erregung, Reizbarkeit und sogar Aggressivität schwanken. Der Antrieb ist vermehrt, die Aktivität gesteigert und das Schlafbedürfnis deutlich reduziert. Überaktivität, Gesprächigkeit, Ruhelosigkeit, Geselligkeit, Ablenkbarkeit, leichtsinniges Verhalten, überschießendes Temperament, Unkontrolliertheit, Unkonzentriertheit, Rededrang, Gedankendrängen, Taktlosigkeit, Zudringlichkeit, Größenideen, Selbstüberschätzung, Fehlen sozialer Hemmungen, Rücksichtslosigkeit, Vernachlässigung

der Nahrungsaufnahme, motorische Unruhe und grenzenloser Optimismus sind mögliche Auffälligkeiten einer Manie. Die gleichen Symptome gelten auch für die Hypomanie, allerdings in schwächerer Ausprägung.

8.2.3 Affektiv gestörte Episoden

Zur Operationalisierung und Objektivierung der Diagnostik affektiver Störungen wurden empirisch gewonnene Kriterien zur Abgrenzung krankhafter Zustände vorgeschlagen. Die beiden gegenwärtig gültigen diagnostischen Klassifikationssysteme (ICD-10 und DSM IV) definieren affektive Störungen durch eine gewisse Anzahl an gleichzeitig vorhandenen Symptomen, die über eine gewisse Zeit andauern müssen und nicht durch andere Erkrankungen bzw. Umstände erklärbar sind. Zur Diagnose einer der affektiven Störungen ist es zunächst erforderlich, die beiden möglichen Dimensionen affektiver Störungen – die depressive (☒ Tab.8.1) und die manische (☒ Tab.8.2) Episode – zu definieren.

8.2.4 Diagnostische Kategorien affektiver Störungen

Mittels der beiden möglichen Formen affektiver Episoden lassen sich dann verschiedene Diagnosen affektiver Störungen ein- und abgrenzen (s. Übersicht »Diagnostische Kategorien«). Dabei werden neben den Symptomen außerdem der Verlauf (uni- bzw. bipolar, einmalig bzw. rezidivierend oder chronisch), die Schwere (leicht, mittelgradig, schwer) und die besondere Ausprägung der Symptomatik (z.B. somatisch, psychotisch) zur Definition der diagnostischen Kategorien herangezogen.

Diagnostische Kategorien affektive Störungen (nach ICD-10)

- ☒ Manische Episode (F30)
- ☒ Bipolare Störung (F31)
 - hypomanische Episode
 - manische Episode
 - mit psychotischen Symptomen
 - ohne psychotische Symptome
- ☒ Depressive Episode (F32)
 - ohne somatische Symptome
 - mit somatischen Symptomen
 - ohne psychotische Symptome
 - mit psychotischen Symptomen
- ☒ Rezidivierende depressive Störung (F33)
 - mit/ohne somatische Symptome
 - mit/ohne psychotische Symptome

Tab. 8.1. Definition einer depressiven Episode nach zwei Diagnosesystemen

	ICD-10	DSM IV
Stimmung	Fast täglich mindestens 2: <ul style="list-style-type: none"> – Depressive Stimmung – Interessenverlust oder Verlust der Freude – Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit 	Fast täglich mindestens 1: <ul style="list-style-type: none"> – Depressive Stimmung – Interessenverlust oder Verlust der Freude
Dauer	Mindestens 2 Wochen	Mindestens 2 Wochen
Erforderliche Symptome	Mindestens 1 weiteres Symptom	Mindestens 4 weitere Symptome
Liste möglicher Symptome	Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls Unbegründete Selbstvorwürfe oder unangemessene Schuldgefühle Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken bis hin zu suizidalem Verhalten Verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung (subjektiv oder objektiv) ^a Schlafstörungen Appetitverlust oder gesteigerter Appetit (mit entsprechenden Gewichtsveränderungen)	Gefühl von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken bis hin zu suizidalem Verhalten Verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung (nicht nur subjektiv) Schlafstörungen Gewichtsverlust oder -zunahme oder verminderter bzw. gesteigerter Appetit Müdigkeit oder Energieverlust
Art der psychosozialen Beeinträchtigung	Veränderung in der Lebensführung mit klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen	Veränderung in der Lebensführung mit klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen
Ausschlusskriterien	Falls psychotische Symptome, dann jedoch keine für Schizophrenie typische wie z.B. Ich-Störungen oder akustische Halluzinationen Nicht substanzinduziert oder nicht durch einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor bzw. nicht organisch bedingt	Keine reine Trauerreaktion (d.h. länger als 2 Monate nach Todesfall persistierend) Nicht substanzinduziert oder nicht durch einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor bzw. nicht organisch bedingt

^a Dieses Kriterium steht in den Forschungskriterien zum ICD-10, Kapitel V. In den Leitlinien hingegen heißt es »negative und pessimistische Zukunftsperspektiven«, was in den Leitlinien fehlt

- Anhaltende affektive Störung (F34)
 - Zykllothymie
 - Dysthymie
- Sonstige affektive Störungen (F38)
- Andere affektive Störungen NNB (F39)
- Anpassungsstörung (F43.2)
- Postpartum Depression (F53.0)
- Organische affektive Störung (F06.3)

der Risikofaktoren erlauben. Bezogen auf Europa muss davon ausgegangen werden, dass im zurückliegenden Jahr etwa 20 Millionen Menschen an einer affektiven Störung erkrankt waren (Wittchen u. Jacobi 2005). Berücksichtigt man die subklinischen Zustände (sog. *minor depression*), deren Relevanz für die Entwicklung eines Vollbildes einer affektiven Störung hoch ist (2- und 9-fache Risikohöherung; Cuijpers u. Smit 2004), dann liegen die Zahlen mehr als doppelt so hoch.

Die Punktprävalenz (Jahreszeitraum) für unipolare depressive Störungen liegt zwischen 5% und 7% (Kessler et al. 2005; Wittchen u. Jacobi 2005). Bezieht man subdiagnostische Symptomatik mit ein, dann liegen die Prävalenzen bei 10–14% (Wittchen et al. 2000). Die Lebenszeitprävalenz dieser Störungen beträgt zwischen 14% und 20% (Kessler 2002; Kessler et al. 2003, 2005a). Das Morbiditätsrisiko für bipolare affektive Störungen liegt bezogen auf die Einjahresprävalenz bei 0,2–1,1%, und das Lebenszeitrisiko wird auf 1% geschätzt (Jacobi et al. 2004; Kessler et al. 2005a). Die Inzidenzen (Neuerkrankungen pro

8.3 Prävalenz und Inzidenz

Depressionen sind häufige psychische Störungen, die zudem in den letzten Jahrzehnten offensichtlich häufiger werden und immer jüngere Altersgruppen erfassen (Kessler 2002; Garber u. Horowitz 2002; Lewinsohn u. Essau 2002; WHO 2004). Es liegen eine ganze Reihe repräsentativer epidemiologischer Studien vor, die unter Anlegen der Kriterien operationaler Diagnostik (DSM IV, ICD-10) recht übereinstimmende Schätzungen der Häufigkeit und

Tab. 8.2. Definition von Episoden der Hypomanie und der Manie nach zwei Diagnosesystemen

	ICD-10	ICD-10	DSM IV	DSM IV
Episode	Hypomanie	Manie	Hypomanie	Manie
Stimmung	Abgrenzbare Periode mit deutlich gehobener oder gereizter Stimmung	Abgrenzbare Periode mit deutlich gehobener, expansiver oder gereizter Stimmung	Abgrenzbare Periode mit deutlich gehobener, expansiver oder gereizter Stimmung	Abgrenzbare Periode mit deutlich gehobener, expansiver oder gereizter Stimmung
Dauer	Mindestens 4 Tage	Mindestens 1 Woche	Mindestens 4 Tage	Mindestens 1 Woche
Anzahl erforderlicher Symptome	Mindestens 3 weitere Symptome	Mindestens 3 weitere Symptome (reizbar: 4)	Mindestens 3 weitere Symptome (reizbar: 4)	Mindestens 3 weitere Symptome (reizbar: 4)
Liste möglicher Symptome	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit ■ Gesteigerte Gesprächigkeit ■ Konzentrations-schwierigkeiten oder Ablenkbarkeit ■ Vermindertes Schlafbedürfnis ■ Gesteigerte Libido ■ Übertriebene Einkäufe oder andere Arten von leichtsinnigem oder verantwortungslosem Verhalten ■ Gesteigerte Geselligkeit oder übermäßige Vertrautheit 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit ■ Gesteigerte Gesprächigkeit ■ Ablenkbarkeit oder andauernder Wechsel von Aktivitäten oder Plänen ■ Ideenflucht oder subjektives Gefühl von Gedankenrasen ■ Vermindertes Schlafbedürfnis ■ Gesteigerte Libido oder sexuelle Taktlosigkeit ■ Tollkühnes oder leichtsinniges Verhalten, dessen Risiken nicht beachtet werden ■ Überhöhte Selbsteinschätzung oder Größenideen ■ Verlust sozialer Hemmungen, was zu unangemessenem Verhalten führen kann 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit ■ Gesteigerte Gesprächigkeit ■ Erhöhte Ablenkbarkeit ■ Ideenflucht oder subjektives Gefühl von Gedankenrasen ■ Vermindertes Schlafbedürfnis ■ Übermäßige Beschäftigung mit angenehmen Aktivitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unangenehme Konsequenzen nach sich ziehen ■ Überhöhte Selbsteinschätzung oder Größenideen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit ■ Gesteigerte Gesprächigkeit ■ Erhöhte Ablenkbarkeit ■ Ideenflucht oder subjektives Gefühl von Gedankenrasen ■ Vermindertes Schlafbedürfnis ■ Übermäßige Beschäftigung mit angenehmen Aktivitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unangenehme Konsequenzen nach sich ziehen ■ Überhöhte Selbsteinschätzung oder Größenideen
Art der psychosozialen Beeinträchtigung	Veränderung in der Lebensführung mit leichten Beeinträchtigungen	Veränderung in der Lebensführung mit schweren Beeinträchtigungen	Veränderung in der Lebensführung und Symptome für andere beobachtbar	Veränderung in der Lebensführung mit schweren Beeinträchtigungen

Jahr) für eine depressive Episode liegen bei zwei Neuerkrankungen auf 100 Personen (2%).

8.4 Verlauf und Prognose

8.4.1 Verlauf und Outcome

Alle Verlaufsstudien kommen zu dem Schluss, dass die Verläufe von depressiven und manisch-depressiven Syndromen eine große **interindividuelle Variabilität** aufweisen (Boland u. Keller 2002). Heute gilt als gesichert, dass etwa drei Viertel der Menschen mit einer Depression mindestens eine weitere oder gar mehrere Episoden erleben werden (Keller u. Boland 1998). Bei bipolaren affektiven Störungen ist diese Wahrscheinlichkeit sogar noch höher (Johnson u. Kizer 2002). Natürliche Verlaufsbeobachtungen (Angst 1986; Keller et al. 1992) zeigen, dass etwa 70% der (unipolar) depressiven Patienten innerhalb eines Jahres remittieren. Von denjenigen, die dann noch symptomatisch sind, verbleiben viele (ca. zwei Drittel) auch im zweiten Beobachtungsjahr im depressiven Zustand. Am Ende des zweiten Jahres sind etwa 80% remittiert, und am Ende eines 5-jährigen Beobachtungszeitraums haben etwa 85% die Indexepisode hinter sich gelassen. Auch unter Berücksichtigung multipler Episoden zeigen sich ähnliche Zahlen. Wie Solomon et al. (1997) schätzen, gilt für jede depressive Episode, dass bezogen auf einen Fünfjahreszeitraum, mindestens 10% über die gesamte Zeitstrecke erkrankt sind (■ Abb. 8.1).

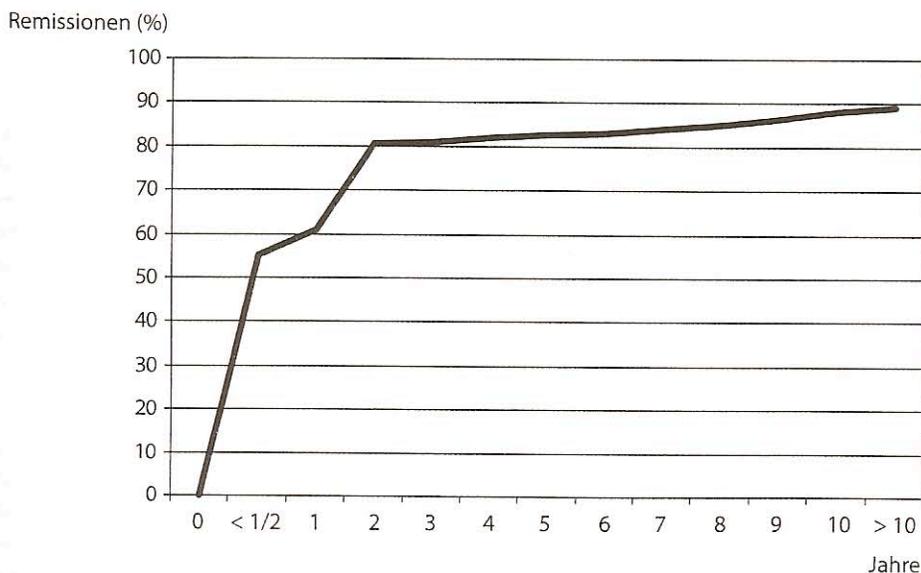
Die **Zykluslänge** (depressive Episode und depressionsfreie Phase) liegt im Median bei unipolaren Erkrankungen bei 4–5 Jahren und bei bipolaren Formen bei etwa 1–2 Jahren (Angst 1986; Judd et al. 2003; Johnson u. Kizer 2002; Meyer u. Hautzinger 2004). Bezogen auf einen Zweijahreszeitraum weisen 40% der unipolar Depressiven ein Re-

zidiv auf, nach 5 Jahren bereits 60% und nach 10 Jahren etwa 80% (Keller u. Boland 1998). Die Zykluslänge verkürzt sich mit zunehmender Episodenanzahl. So lässt sich zeigen, dass die Zykluslänge bei wiederholten unipolar-depressiven Krankheitsepisoden bei 1,5 Jahren und ohne Erkrankungsvorgeschichte bei 4 Jahren liegt (Keller u. Boland 1998). Erkrankungen im höheren Lebensalter führen meist zu abnehmenden Zeiten der Beschwerdefreiheit, d.h. auch hier nehmen die Zykluslängen ab.

Übereinstimmend wird für etwa 20–30% der unipolaren und der bipolaren Erkrankungen eine Chronifizierung (Minimaldauer der Beschwerden trotz angemessener Behandlung über 2 Jahre) gefunden. Diese Rate scheint für ältere Personen höher zu sein und auch mit einsetzenden bzw. parallel bestehenden körperlichen Erkrankungen zu korrelieren. Spätremissionen auch bei langen Phasen und solchen in hohem Lebensalter wurden wiederholt gefunden. Es konnte ferner gezeigt werden, dass sich soziale Benachteiligung ungünstig auf die Remissionsraten auswirkt.

Darüber hinaus besteht gegenüber Nichtdepressiven eine erhöhte **Morbidität** für und Mortalität aufgrund von körperlichen Erkrankungen. Einigen neueren epidemiologischen Arbeiten zufolge (Vaillant 1998; Wulsin et al. 1999; Ariyo et al. 2000; Kinder et al. 2004) ist das Risiko Depressiver, folgende Erkrankungen zu erleiden, signifikant erhöht:

- arteriosklerotische Herzerkrankungen,
- vaskuläre Läsionen des Zentralnervensystems,
- Asthma bronchiale,
- Heuschnupfen (Allergien),
- Ulcus pepticum,
- Diabetes mellitus,
- metabolisches Syndrom (■ Abb. 8.2)
- Infektionserkrankungen,
- Krebserkrankungen.



■ **Abb. 8.1.** Zeit bis zur Remission von einer depressiven Indexepisode. Aufgetragen sind die kumulativen Wahrscheinlichkeiten für das Erreichen der Remission nach Krankheitsbeginn (von < 0,5 bis > 10 Jahre). (Nach Boland u. Keller 2002)

MDD in Vorgeschichte (%)

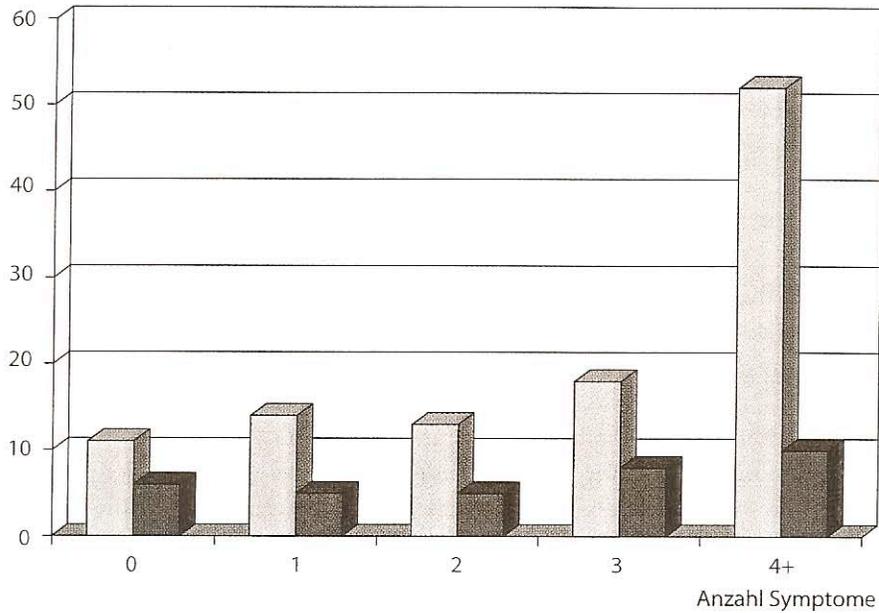


Abb. 8.2. Entwicklung eines metabolischen Syndroms in Abhängigkeit einer Depression (*major depressive disorder, MDD*) in der Vorgeschichte bei Frauen (*grün*) und Männern (*blau*). (Nach Kinder et al. 2004)

Anteil lebender Personen (%)

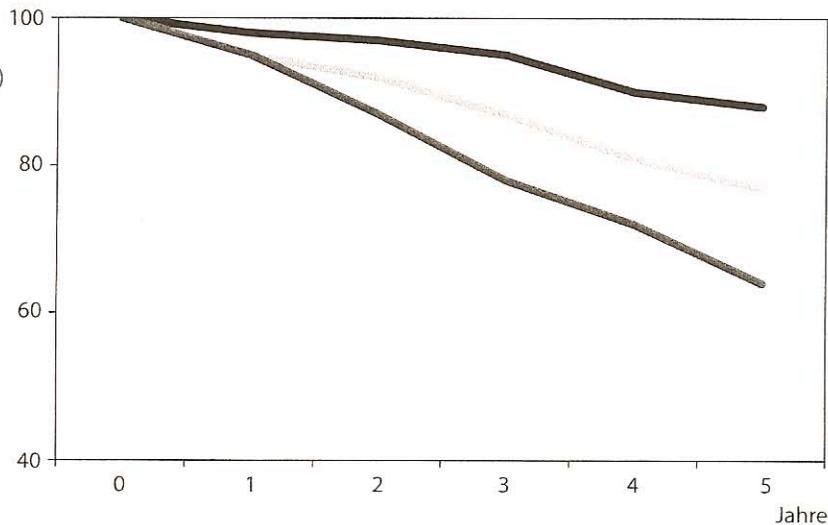


Abb. 8.3. Mortalität über fünf Jahre unter Berücksichtigung des Vorliegens einer Depression (*major depressive disorder MDD*) zu Beginn des Beobachtungszeitraums, getrennt für Männer mit MDD (*rot*) und Frauen mit MDD (*orange*); Kontrollen ohne MDD (*schwarz*); Stichprobengröße: 3056 Personen zwischen 55 und 85 Jahre in den Niederlanden. (Nach Penninx et al. 1999)

Die **Mortalitätsrate** für Depressive (ältere Menschen) ist gegenüber Nichtdepressiven bezogen auf einen Zeitraum von 4 Jahren nahezu verdoppelt (Abb. 8.3). Nach neuesten Befunden kann die Mortalitätsrate bei depressiven Infarktpatienten durch die Behandlung mit Antidepressiva (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer SSRI) bedeutend reduziert werden (Taylor et al. 2005).

Der Ausgang **Suizid** bei Vorliegen einer Depression wird auf etwa 15% geschätzt, liegt also beträchtlich höher als in der Normalbevölkerung und konnte auch durch moderne Behandlungsformen kaum gesenkt werden (Bronisch 2003).

8.4.2 Prädiktoren und Prognose

Verlaufsprädiktoren bzw. Prognosefaktoren für den Verlauf sind noch ungenügend in prospektiven Langzeitstudien untersucht (Boland u. Keller 2002). Die beste Prognose für den Einzelfall ergibt sich aus dem schon bekannten Erkrankungsverlauf der betreffenden Person. Zusammenfassend ließen sich bis heute folgende Variablen identifizieren, die das Risiko, **erstmalig** eine Depression zu entwickeln, determinieren:

- jüngeres Lebensalter,
- weibliches Geschlecht,
- in Familie vorkommende affektive Störungen,
- einzelne depressive oder ängstliche Symptome.

Die Wahrscheinlichkeit, nach Remission **erneut** eine depressive Episode zu erleiden (Wiedererkrankung, Chronifizierung), wird bestimmt durch:

- ▬ Vorliegen früherer manischer, hypomanischer bzw. depressiver Episoden,
- ▬ Anzahl früherer Erkrankungsepisoden,
- ▬ weibliches Geschlecht,
- ▬ höheres Lebensalter,
- ▬ residuale depressive Symptomatik,
- ▬ komorbide körperliche bzw. psychischer Störungen,
- ▬ sog. *double depression* (Dysthymie plus depressive Episode),
- ▬ Behandlungscompliance.

Interessanterweise ist der Einfluss antidepressiver bzw. psychotherapeutischer Behandlung auf den längerfristigen Verlauf (über 3 Jahre hinaus) noch kaum untersucht. Dennoch gibt es inzwischen Hinweise, dass die längerfristige Einnahme von antidepressiver bzw. phasenprophylaktischer Medikation (Kupfer et al. 1992; Berghöfer et al. 1996) bzw. der (zusätzliche bzw. alleinige) Einsatz von Psychotherapie (Hollon et al. 2005; deJong-Meyer et al. 2005) das Rückfallrisiko reduziert.

8.5 Neurobiologische Erklärungsansätze der Depression

Eine Erklärung für depressive Störungen kann auf der physiologischen oder auf der psychologischen Beschreibungsebene gesucht werden. Diese beiden Beschreibungsebenen stehen nicht in einem reziproken oder konkurrierenden Verhältnis zueinander, wie z.B. durch die früher übliche Einteilung in psychogene (neurotische) vs. endogene Depressionen nahe gelegt wurde, sondern in einem komplementären, ähnlich den zwei Seiten einer Medaille. Immer muss auf beiden Seiten nach Vulnerabilitätsfaktoren, Auslösern, Gründen für den depressiven Zustand selbst und Therapieansätzen gesucht werden. Bei dem gegenwärtigen Wissensstand scheinen jedoch manche Depressionen eher psychologischen, andere mehr physiologischen Erklärungsansätzen zugänglich zu sein. Eine reaktive Depression nach Verlusterlebnissen beispielsweise ist auf der psychologischen Ebene besser erklärbar als auf der physiologischen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Forschung noch sehr weit davon entfernt, die neurobiologischen Korrelate von affektiv-kognitiven Prozessen, wie sie z.B. bei einer Trauerreaktion auftreten, in ihrer Komplexität nachvollziehen zu können.

Eine Reihe von Besonderheiten depressiver Störungen geben jedoch Anlass zu der Hoffnung, dass möglicherweise doch gut umschreibbare zentralnervöse, pathogenetische Faktoren zu finden sind, die die Entstehung depressiver Störungen teilweise erklären und einen Rahmen für gezielte Therapiestrategien bilden. Hierfür spricht z.B.

- ▬ das prompte und oft beeindruckende Ansprechen auf Schlafentzug,
- ▬ die jahreszeitliche Bindung einiger Depressionen,
- ▬ der bei einigen Patienten abrupte, bis auf die Stunde bestimmbare Erkrankungsbeginn,
- ▬ das Auftreten von *rapid cycling* oder gar *ultra-rapid cycling* mit dem Umkippen von Depression in Manie im 24-Stunden-Rhythmus (Juckel et al. 2000),
- ▬ die Wirksamkeit von Antidepressiva oder
- ▬ das Auftreten von depressiven Syndromen nach körperlichen Erkrankungen oder Stimulation zentralnervöser Strukturen.

Trotz intensiver biologisch-psychiatrischer Forschung in den letzten 50 Jahren ist bisher jedoch kein wirklich überzeugendes biologisches Erklärungsmodell der Depression vorgelegt worden. Fortschrittshemmend wirkt die **pathogenetische Heterogenität** depressiver Störungen. Es ist davon auszugehen, dass sich nicht nur depressive Syndrome im Rahmen bipolarer affektiver Störungen, unipolarer affektiver Störungen oder Dysthymien hinsichtlich ihrer Pathogenese unterscheiden, sondern dass auch innerhalb dieser ICD-10-Diagnosen Untergruppen mit verschiedenen Pathomechanismen vorliegen. Von E. Kraepelin war beispielsweise noch versucht worden, die Depression mit spätem Erkrankungsbeginn (Involutionmelancholie) als eine vom manisch-depressiven Irresein getrennte Krankheit aufzufassen, und auch in älteren Ausgaben der internationalen Klassifikationssysteme wurde eine Involutiondepression als eigenständige Diagnose geführt. Insgesamt stehen jedoch die Gemeinsamkeiten zwischen Depressionen mit frühem und spätem Erkrankungsbeginn im Vordergrund. In neueren Ausgaben der internationalen Klassifikationssysteme (ICD-10 oder DSM III bzw. DSM IV) wird die Involutiondepression deshalb nicht mehr als eigenständige Erkrankung geführt.

Das **Fehlen überzeugender Tiermodelle** für depressive Störungen erschwert weiter die Erforschung der biologischen Grundlagen dieser Erkrankungen (Holsboer u. Barden 1996). Der *Porsolt Forced Swimming Test*, die olfaktorische Bulbektomie oder der *Elevated Maze Test* sind Modelle, die zu depressionsähnlichen Verhaltensänderungen bei den Tieren führen und eine gewisse prädiktive Validität hinsichtlich der Wirksamkeit von Antidepressiva aufweisen und damit für die Entwicklung neuer Antidepressiva eingesetzt werden können. Die ätiologische Validität oder Konstruktvalidität dieser Modelle ist jedoch offensichtlich gering, sodass sie weniger für die Aufklärung der pathogenetischen Mechanismen depressiver Störungen geeignet sind.

Andere Modelle gehen davon aus, dass **Anhedonie** ein zentrales psychologisches, aber auch biologisch fassbares Phänomen der Depression ist. Als pathophysiologische Grundlage der Anhedonie wird ein verändertes Ansprechen auf positive Verstärker diskutiert, wobei die intrakra-

nielle Selbststimulation (ICSS), z.B. im Bereich des medialen Vorderhirnbündels, als starker künstlicher Verstärker verwendet wird. Die ICSS-Schwelle kann dann genutzt werden, um Dysfunktionen im dienzephalen »Belohnungssystem« als Grundlage anhedoner Zustände zu erfassen.

Gelernte Hilflosigkeit durch Exposition von Tieren gegenüber einer für sie nicht prädzizierbaren und kontrollierbaren Umwelt führt bei einem Teil der Tiere zu depressionsähnlichen Verhaltensänderungen wie passivem zurückgezogenem Verhalten und Lernstörungen.

Diese Verhaltensänderungen weisen jedoch deutliche Unterschiede zu Depressionen beim Menschen auf – z. B. kommt es nach 2–3 Tagen spontan zu einer Remission – sodass die Übertragbarkeit der hier gewonnenen Befunde auf die Situation beim Menschen begrenzt ist. Dies gilt umso mehr, als auch der Erklärungswert des Konzeptes der gelernten Hilflosigkeit hinsichtlich depressiver Erkrankungen beim Menschen umstritten ist (Überblick: Henkel et al. 2002).

Die Trennung von Jungtieren von ihrer Mutter führt bei einigen Tieren zu Passivität und Rückzugsverhalten. Derartige **soziale Trennungsmodelle** sind von Interesse, um zu untersuchen, über welche Mechanismen frühe Umweltfaktoren dauerhafte neurophysiologische Änderungen induzieren und so eine Vulnerabilität hinsichtlich einer späteren depressiven Störung setzen können.

Genetische Verhaltensmodelle der Depression werden durch die Beobachtung nahe gelegt, dass im Rahmen der Tiermodelle jeweils nur einige der Tiere eine depressionsähnliche Symptomatik entwickeln. Es konnten z.B. Rattenstämme mit einer verstärkten zentralen cholinergen Neurotransmission gezüchtet werden, die eine besondere Vul-

nerabilität hinsichtlich der Entwicklung depressionsähnlicher Symptome aufweisen. Zudem stehen seit einigen Jahren Techniken zur Verfügung, die die gezielte Veränderung des Genoms der Maus ermöglichen. So können zum Beispiel gezielt einzelne Gene ausgeschaltet werden, die für die Pathogenese der Depression bedeutsam sein könnten, und die resultierenden Effekte auf das Verhalten und die Physiologie untersucht werden (Holsboer u. Barden 1996).

Diskutiert werden gegenwärtig zahlreiche biologische Erklärungsansätze (Abb. 8.4) depressiver Störungen, die zum Teil relativ unverbunden nebeneinander stehen, auf ausreichende empirische Belege warten oder nur Teilaspekte der Pathogenese depressiver Störungen betreffen. Ordnungstiftend ist die Unterscheidung, ob die diskutierten biologischen Faktoren im Rahmen der Modelle

- die **Vulnerabilität** hinsichtlich einer depressiven Störung erklären (z.B. Genetik, Hirnentwicklungsstörung),
- **Auslöser** einer depressiven Episode sind (z.B. stresskorrelierte biologische Reaktionen) oder
- **zustandsabhängig ein Korrelat bzw. neurobiologische Grundlage** der aktuellen depressiven Symptomatik sind.

8.6 Neuromodulatoren

Neurochemische Dysfunktionen werden als Vulnerabilitätsfaktoren, als Auslöser und als physiologisches Korrelat depressiver Episoden diskutiert. Eine besondere Rolle kommt hier den großen **zentralnervösen neuromodulatorischen Systemen** zu. In Verbindung mit der Entwicklung der Antidepressiva wurde zuerst

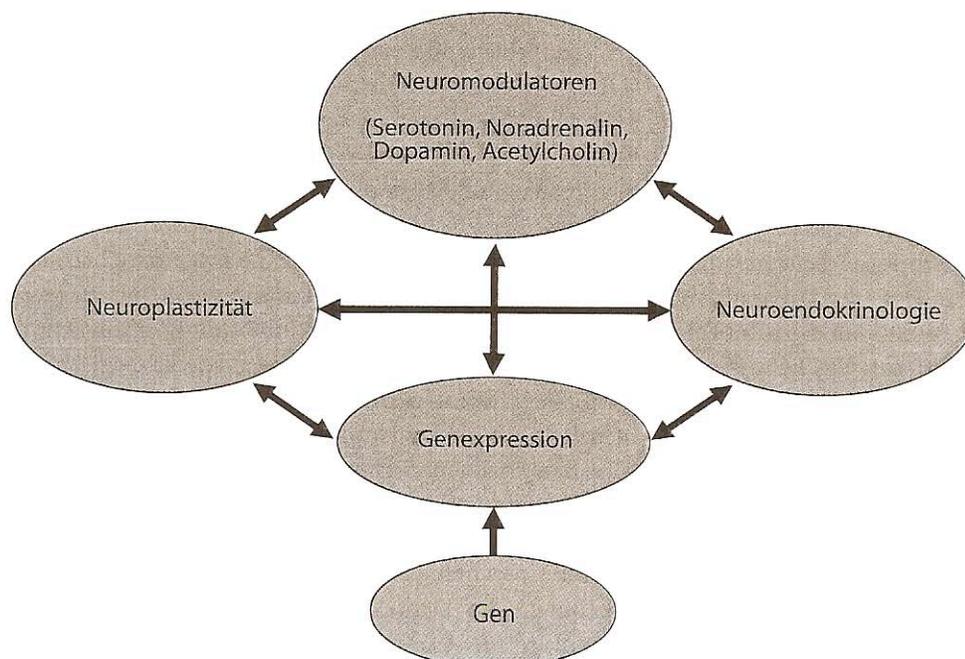


Abb. 8.4. Die gegenwärtig am meisten diskutierten neurobiologischen Erklärungsansätze zur Pathogenese der Depression

- ☐ dem noradrenergen, dann auch
 - ☐ dem serotonergen,
 - ☐ dem dopaminergen und
 - ☐ dem cholinergen System
- eine wichtige Rolle bei der Pathogenese depressiver Störungen zugeschrieben.

Besonderes Gewicht gewannen diese Erklärungsansätze durch die Tatsache, dass alle gängigen **Antidepressiva** eines oder mehrere dieser neuromodulatorischen Systeme beeinflussen und sie eine Leitfunktion bei der gezielten Entwicklung von Antidepressiva einnahmen. Während in früheren Erklärungsansätzen der Blick jeweils stärker isolierend auf eines dieser Systeme fokussiert wurde, wird heute gefordert, der Tatsache Rechnung zu tragen, dass diese neuromodulatorischen Systeme in sich eine große Komplexität aufweisen, zudem untereinander in einer engen Wechselwirkung stehen und deshalb eine einfache Dysfunktion in einem dieser Systeme als Erklärung für eine Depression unwahrscheinlich ist. Als Beispiel für die große Komplexität bereits eines dieser neuromodulatorischen Systeme sei genannt, dass das serotonerge System aus mehreren Untersystemen mit mehr als 15 zurzeit bekannten Rezeptortypen besteht. Auch erschweren die ubiquitären autoregulatorischen Mechanismen einfache Interpretationen von biologischen Befunden. Jedoch sind Erklärungsmodelle, die einerseits dieser Komplexität Rechnung tragen und andererseits noch überschaubar und heuristisch wertvoll bleiben, nicht in Sicht.

Ein großes Problem bei der Überprüfung der aufgestellten Modelle ist das Fehlen valider **Indikatoren** für den Funktionszustand der neurochemischen Systeme beim Menschen. Die Forschung muss sich auf indirekte Hinweise stützen. In den letzten Jahrzehnten wurden häufig periphere biochemische Parameter wie die Konzentration der Neuromodulatoren oder ihrer Abbauprodukte im Blut, Urin oder Liquor als mögliche Indikatoren verwendet, deren Validität hinsichtlich verhaltensrelevanter zentralnervöser Effekte dieser Neuromodulatoren jedoch sehr fraglich ist (Murphy 1990). Auch endokrine Stimulationstests, in denen die endokrine Antwort auf serotonerge oder dopaminerge Substanzen untersucht wird, weisen eine fragliche Validität sowie eine Reihe von Interpretationsproblemen auf.

Diese Faktoren mögen mit verständlich machen, dass sich die neurochemischen Erklärungsmodelle - trotz 50-jähriger intensivster Forschung - nicht überzeugend durchgesetzt haben, aber bisher auch nicht verworfen wurden.

8.6.1 Serotonerges System

Das zentrale Serotoninsystem gehört zu den phylogenetisch und ontogenetisch ältesten neuromodulatorischen

Systemen. Die Zellkörper liegen in den Raphekernen im Hirnstamm. Es handelt sich hier um eine vergleichsweise sehr kleine Zahl von Neuronen (ca. 250.000 im Nucleus raphe dorsalis), die jedoch einen extrem hohen Verzweigungsgrad aufweisen und so gut wie das gesamte Zentralnervensystem (ZNS) innervieren. Die Aktivität dieser Neurone weist zwar eine Beziehung zum Schlaf-Wach-Zyklus auf, ist im aktiven Wachzustand jedoch durch eine große Stabilität und Regelmäßigkeit der Entladungsrate gekennzeichnet. Bei Depolarisation des serotonergen Neurons wird das Serotonin (5-HT) nur z.T. in einen synaptischen Spalt und zum großen Teil ohne synaptischen Kontakt in den Extrazellulärraum freigesetzt. Aufgrund dieser und anderer Eigenschaften ist das serotonerge System gut geeignet, eine tonisch modulierende Funktion auf so gut wie alle Bereiche des Zentralnervensystems auszuüben. Zu bedenken ist,

- ☐ dass das serotonerge System in sich heterogen ist,
- ☐ dass die serotonerge Neurotransmission über eine Vielzahl von Rezeptoren erfolgt, und
- ☐ dass enge Wechselwirkungen zwischen dem serotonergen System und anderen neuromodulatorischen Systemen wie dem dopaminergen oder dem noradrenergen bekannt sind.

Von den bisher mehr als 15 bekannten **5-HT-Rezeptoren** sind am besten untersucht

- ☐ die 5-HT_{1A}-Rezeptoren, die sowohl präsynaptisch als somatodentritische Autorezeptoren als auch postsynaptisch lokalisiert sind,
- ☐ die 5-HT_{1D}-Rezeptoren (präsynaptisch als terminale Autorezeptoren, auch postsynaptisch) und
- ☐ die postsynaptischen 5-HT₂-Rezeptoren, die in 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren (früher 5-HT_{1C}) unterteilt werden (Jacobs u. Azmitia 1992).

Das nach wie vor stärkste Argument für die pathogenetische Rolle einer serotonergen Dysfunktion bei Depressionen ist die antidepressive Wirksamkeit von **Serotoninwiederaufnahmehemmern**. Hierzu zählen Clomipramin und eine Reihe weiterer trizyklischer Antidepressiva (TZA) sowie die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), die mit einer größeren Selektivität als die TZA auf das serotonerge System wirken. Diese Substanzen hemmen einen spezifischen und hochaffinen Membrantransporter, durch den der Großteil des in den synaptischen Spalt und den Extrazellulärraum freigesetzten Serotonins wieder in das präsynaptische Neuron aufgenommen und damit aus dem Wirkungsbereich entfernt wird. Es ist zu erwarten, dass es durch Hemmung dieser Serotoninwiederaufnahme zu einer Zunahme der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt und damit zu einer verstärkten serotonergen Neurotransmission kommt. Gegenregulatorische Effekte über die 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1D}-Autorezeptoren wirken dem jedoch zunächst entgegen und können über eine Abnahme der Entladungsrateserotonerger Neurone so-

gar zu einer initialen Abnahme der serotonergen Neurotransmission nach Gabe von Serotoninwiederaufnahmehemmern führen (Blier u. de Montigny 1994). Erst nach längerfristiger Gabe von Serotoninwiederaufnahmehemmern kommt es dann zu einer deutlicheren Zunahme der extrazellulären Serotoninkonzentration, möglicherweise weil die somatodendritischen (5-HT_{1A}-Rezeptoren) oder die terminalen Autorezeptoren (beim Menschen 5-HT_{1D}-Rezeptoren) unempfindlich werden und ihre gegenregulatorische hemmende Wirkung auf die Entladungsrate verlieren. Derartige adaptive Prozesse könnten die Wirksamkeit der Antidepressiva teilweise erklären.

Die gut belegte antidepressive Wirksamkeit auch selektiver **Serotoninagonisten** legt die Vermutung nahe, dass bei depressiven Patienten eine serotonerge Funktionsstörung vorliegt. Überzeugende Belege hierfür fehlen jedoch bisher. Zu bedenken ist, dass auch selektiv serotonerge Substanzen indirekt zahlreiche andere Neurotransmittersysteme und Hirnfunktionen beeinflussen, die ihrerseits die antidepressive Wirksamkeit erklären könnten. Es gibt jedoch einige indirekte Hinweise, dass zumindest bei einem Teil der depressiven Patienten eine **serotonerge Hypofunktion** pathogenetisch bedeutsam ist:

Der **Tryptophandepletionstest** erlaubt, über diätetische Maßnahmen die Aufnahme von Tryptophan in das ZNS und damit das zentralnervöse Angebot an Serotonin zu reduzieren (Review bei Reilly et al 1997). In z.T. doppelblinden, plazebokontrollierten Studien an remittierten depressiven Patienten konnte nach einer Tryptophanmangeldiät bei einem Teil der Patienten eine ausgeprägte, vorübergehende depressive Verstimmung festgestellt werden. Dies galt vornehmlich für Patienten, die mit einem SSRI behandelt wurden, und weniger für die mit einem noradrenergen Antidepressivum behandelten (z.B. Smith et al. 1997). Eine aktive serotonerge Neurotransmission scheint demnach für die Wirksamkeit einer SSRI-Behandlung bedeutsam zu sein. Bei nicht medizinisch behandelten depressiven Patienten sind die Ergebnisse weniger konsistent, und bei Gesunden ist durch diese Serotoninverknappung meist keine Depression auszulösen. Als Hinweis auf genetische Vulnerabilitätsfaktoren ist von Interesse, dass vermehrt depressive Effekte des Tryptophandepletionstests bei Personen mit familiärer Belastung hinsichtlich Depressionen gefunden wurden (Benkelfat et al. 1994; Ellenbogen et al. 1996).

Eine niedrige Konzentration im Liquor von 5-Hydroxyindoleessigsäure (**5-HIAA**), dem Hauptmetaboliten des Serotonins, wurde in einigen Studien und zumindest bei Untergruppen depressiver Patienten gefunden. Eine niedrige 5-HIAA-Konzentration wurde auch mit (auto)aggressivem Verhalten sowie mit Suiziden und Suizidversuchen in Verbindung gebracht,

wobei die diesbezügliche Literatur jedoch keinesfalls konsistent ist (Demling 1996; Bronisch et al. 2001).

In präklinischen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass der primäre akustische Kortex eine sehr hohe serotonerge Aktivität aufweist und dass dessen Reizantwort auf Stimuli unterschiedlicher Lautstärke, gemessen mit der Lautstärkeabhängigkeit **akustisch evozierter Potenziale (LDAEP)**, als Indikator der zentralen serotonergen Aktivität geeignet ist (Hegerl u. Juckel 1993; Juckel et al. 1997, 1999; Pogarell et al. 2004). Eine starke LDAEP charakterisiert Patienten mit einer eher niedrigen zentralen serotonergen Aktivität und guter Response auf serotonerge Antidepressiva (Hegerl et al. 2001; Gallinat et al. 2000; Juckel et al. 2004; Linka et al. 2004).

Relativ konsistent (> 10 Studien) wurde ein reduziertes B_{\max} (maximale Bindungskapazität) für 5-HT_{2A}-Rezeptoren gefunden (Überblick: Garlow et al. 1999). Für eine mögliche Bedeutung dieses Rezeptors spricht weiter, dass Antidepressiva wie Trazodon, Mianserin und Nefazodon 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten sind und dass andere Antidepressiva (nicht jedoch Elektrokrampftherapie) tierexperimentell zu einer Down-Regulation führen.

8.6.2 Noradrenerges System

Die noradrenerge Innervation des ZNS erfolgt durch monosynaptische Projektionen noradrenerger Neurone aus dem Locus coeruleus. Auch hier handelt es sich um vergleichsweise wenige Neurone mit einem hohen Verzweigungsgrad. Die noradrenergen Neurone im Locus coeruleus zeigen im Gegensatz zu den serotonergen Neuronen eine rasche, phasische Zunahme ihrer Entladungsrate in Abhängigkeit von sensorischen Ereignissen, was eine Funktion im Rahmen von »Arousal-Reaktionen« nahe legt.

Ursprünglich war die Hypothese formuliert worden, Depression gehe mit einem Mangel und Manie mit einer verstärkten noradrenergen Neurotransmission einher. Diese Hypothese wurde in Folge der Beobachtung generiert, dass eine Entleerung noradrenerger Speicher durch das in der Hochdruckbehandlung eingesetzte Reserpin häufig mit der Entwicklung depressiver Syndrome verbunden war. Weitere Unterstützung erhielt diese Hypothese durch die in vitro nachgewiesene Hemmung des Rückaufnahmemechanismus für Noradrenalin durch die klassischen Antidepressiva. Hierdurch ist eine erhöhte noradrenerge Neurotransmission durch vermehrtes Angebot an Noradrenalin im synaptischen Spalt zu erwarten. Während die TZA noch zahlreiche andere neurochemische Systeme beeinflussen und die meisten beispielsweise auch die Rückaufnahme von Serotonin hemmen, konnte neuerdings auch die antidepressive Wirksamkeit eines spezi-

fischen Noradrenalinwiederaufnahmehemmers (Reboxetin) belegt und damit die Bedeutung des noradrenergen Systems für die Therapie und vermutlich auch die Pathogenese der Depression gestützt werden.

Die Situation ist jedoch ähnlich wie in Bezug auf die Serotonin-Hypothese der Depression: Über die nähere Beschreibung der noradrenergen Dysfunktion bei depressiven Patienten besteht trotz intensiver 30-jähriger Forschung weiterhin Unklarheit (Überblick: Garlow et al. 1999), obwohl einige indirekte Hinweise zu nennen sind:

- ▬ Quantitative neuropathologische Untersuchungen ergaben Hinweise auf Neuronenverlust im Bereich des Nucleus coeruleus bei den Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ, die zusätzlich depressive Symptomatik aufwiesen (Förstl et al. 1992).
- ▬ Bei euthymen Patienten mit bekannter majorer Depression wurde eine Katecholamindepletion durch Gabe von α -Methylparatyrosin (Hemmer der Tyrosinhydroxylase) durchgeführt und ein transientes Auftreten von depressiver Symptomatik beobachtet (Berman et al. 1999). Der *Hamilton Depressions Score* stieg im Mittel um 21 Punkte, dagegen nur um 6 Punkte nach Gabe einer Kontrollsubstanz. In einer anderen Studie wurde ein Wiederauftreten der depressiven Symptomatik nur bei mit noradrenergen, nicht dagegen mit serotonergen Antidepressiva vorbehandelten Patienten beobachtet (Miller et al. 1996). Bei Personen ohne depressive Episoden in der Vorgeschichte und ohne familiäre Belastung wurden in anderen Arbeiten jedoch keine Stimmungseinbrüche nach α -Methylparatyrosin beobachtet. Die katecholaminerge Funktionsstörung scheint demnach nur bei vulnerablen Personen von pathophysiologischer depressiogener Bedeutung zu sein und, für sich genommen, keine suffiziente biologische Erklärung für depressive Symptomatik darzustellen. Dies wird durch eine neuere Studie an nicht medizinisch behandelten depressiven Patienten bestätigt, in der es durch eine simultane Beeinträchtigung der serotonergen und katecholaminergen Funktion (Tryptophandepletion und α -Methylparatyrosin) zu keiner Verschlechterung der depressiven Symptomatik kam (Berman et al. 2002).
- ▬ Im Plasma wurden von einigen, jedoch nicht allen Arbeitsgruppen bei unipolaren Depressionen insbesondere vom somatischen Typ erhöhte Noradrenalin-konzentrationen gefunden. Diese ist jedoch vermutlich Folge einer vermehrten peripheren Sympathikusaktivierung. Die Befunde zur Plasmakonzentration von 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG), dem Hauptmetaboliten des Noradrenalins, sind widersprüchlich und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bezüglich der zentralnervösen noradrenergen Aktivität unklar. Ähnliches gilt für Liquoruntersuchungen. Die Konzentration von Noradrenalin im Liquor kovari-

iert eng mit derjenigen im Plasma und hängt vermutlich teilweise von der Aktivität des sympathischen Nervensystems ab. Dies gilt verstärkt für MHPG, das die Blut-Hirn-Schranke gut durchquert. Vielfach untersucht wurde auch die MHPG-Konzentration im Urin. Es wird geschätzt, dass ca. 20–30% des MHPG im Urin aus dem ZNS stammen. Auch zu MHPG im Urin ist die Literatur inkonsistent. Ferner haben Untersuchungen von noradrenergen Rezeptoren an Blutzellen oder pharmakologische Stimulationstests keine konsistenten Befunde erbracht.

8.6.3 Dopaminerges System

Die dopaminergen Neurone werden eingeteilt in das nigrostriatale, das tuberoinfundibuläre und das mesokortikolimbische System.

Für eine pathogenetische Rolle sprechen Befunde, die das dopaminerge System mit einem **Belohnungssystem** (Reward-System) in Verbindung bringen und einen Zusammenhang zwischen dopaminergem Dysfunktion und Anhedonie herstellen. Als Belohnungssystem wird die vom ventralen Tegmentum zum ventralen Striatum (Nucleus accumbens) ziehende Bahn bezeichnet. Tierexperimentelle Befunde sprechen für eine Bedeutung dieses Systems für Motivation und Verhaltensverstärkung, da Verhalten, das zu einer Aktivierung dieses Systems führt (z.B. intrakranielle Selbststimulation), verstärkt wird (Heinz et al. 1994). Zudem gibt es weitere Hinweise auf eine dopaminerge Dysfunktion bei depressiven Störungen aus neuroendokrinen Untersuchungen (Pitchot et al. 1992; Pitchot 2001) oder aus der Darstellung von Dopaminrezeptoren mit IBZM-SPECT (Jodbenzamid-Einzelphotonentomographie; Überblick: Ebert u. Lammers 1997). Unterschiede zwischen Patienten mit psychomotorischer Hemmung vs. Agitiertheit legen jedoch die Vermutung nahe, dass diese Befunde mit den motorischen und weniger mit den affektiven Aspekten depressiver Erkrankungen in Verbindung stehen.

Das Auftreten von Anhedonie und Depression unter einer Behandlung mit Neuroleptika spricht ebenfalls für eine mögliche Beteiligung des dopaminergen Systems an der Pathogenese der Depression. Neuere Befunde weisen jedoch darauf hin, dass diese dopaminerge Aktivität nicht unmittelbar als Korrelat für Lustempfinden anzusehen ist. Eine Aktivierung dieser Bahnen tritt nach Reizen auf, die potenziell Angenehmes erwarten lassen, nicht unbedingt aber nach dem angenehmen Ereignis selbst. Dies führte zu der Vorstellung, dass die dopaminerge Dysfunktion zu einer Störung der Motivation, nicht jedoch des Lustempfindens führen könnte (Überblick: Berridge u. Robinson 2003)

Anders als für serotonerge und noradrenerge Substanzen ist für dopaminerge Substanzen die stimmungsaufhellende Wirksamkeit weniger belegt, obwohl günstige Ef-