



Sind psychische Erkrankungen biologisch determiniert?

Klaus Lieb

Universitätsmedizin Mainz

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie



Folien im Internet

www.uniklinik-mainz.de/psychiatrie

unter Klinische Partner/

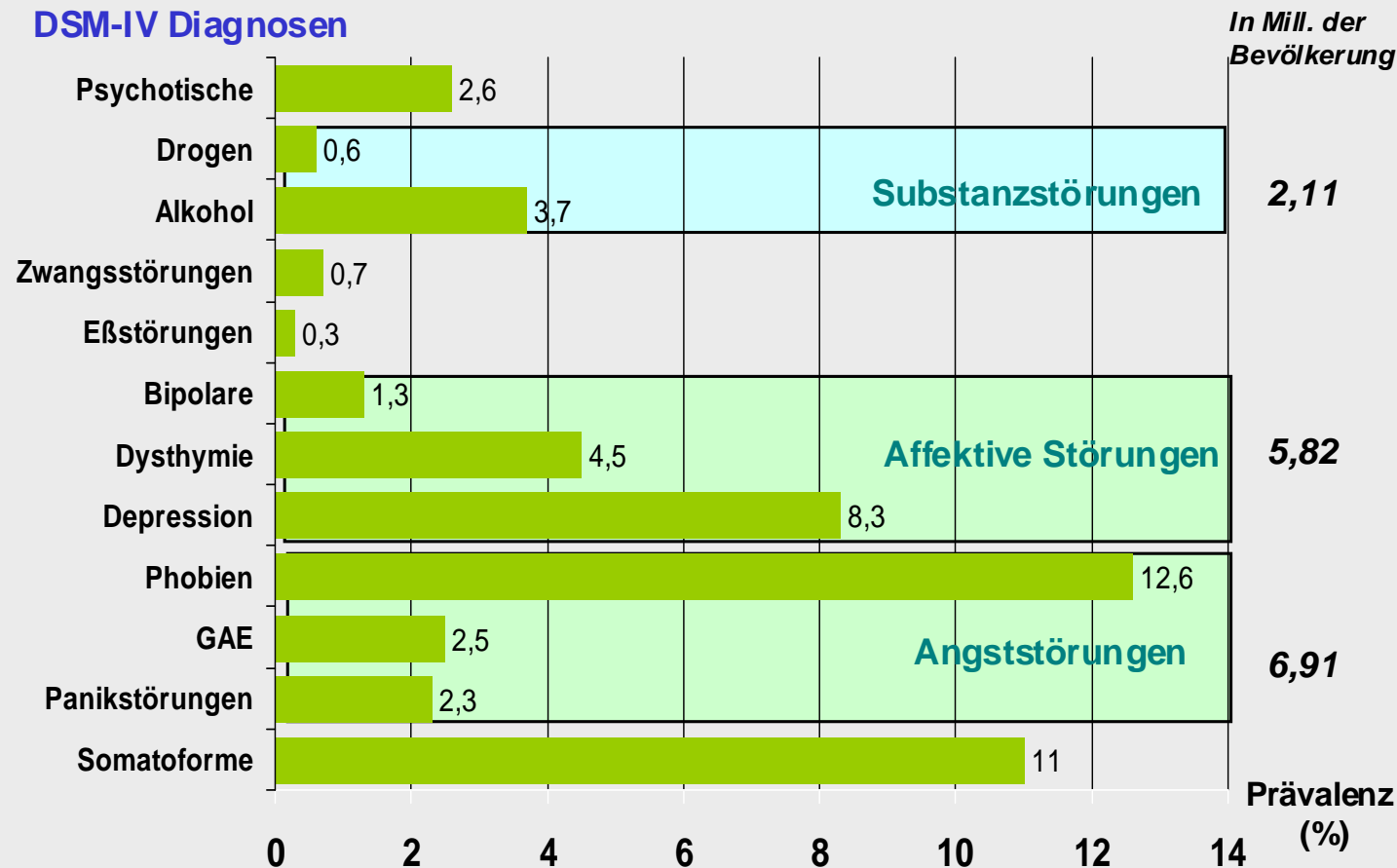
Fortbildungsveranstaltungen



Der Bundes-Gesundheitssurvey (GHS-MHS)

12- Monatsprävalenz nach Diagnose (Wittchen et al 2001 [5])

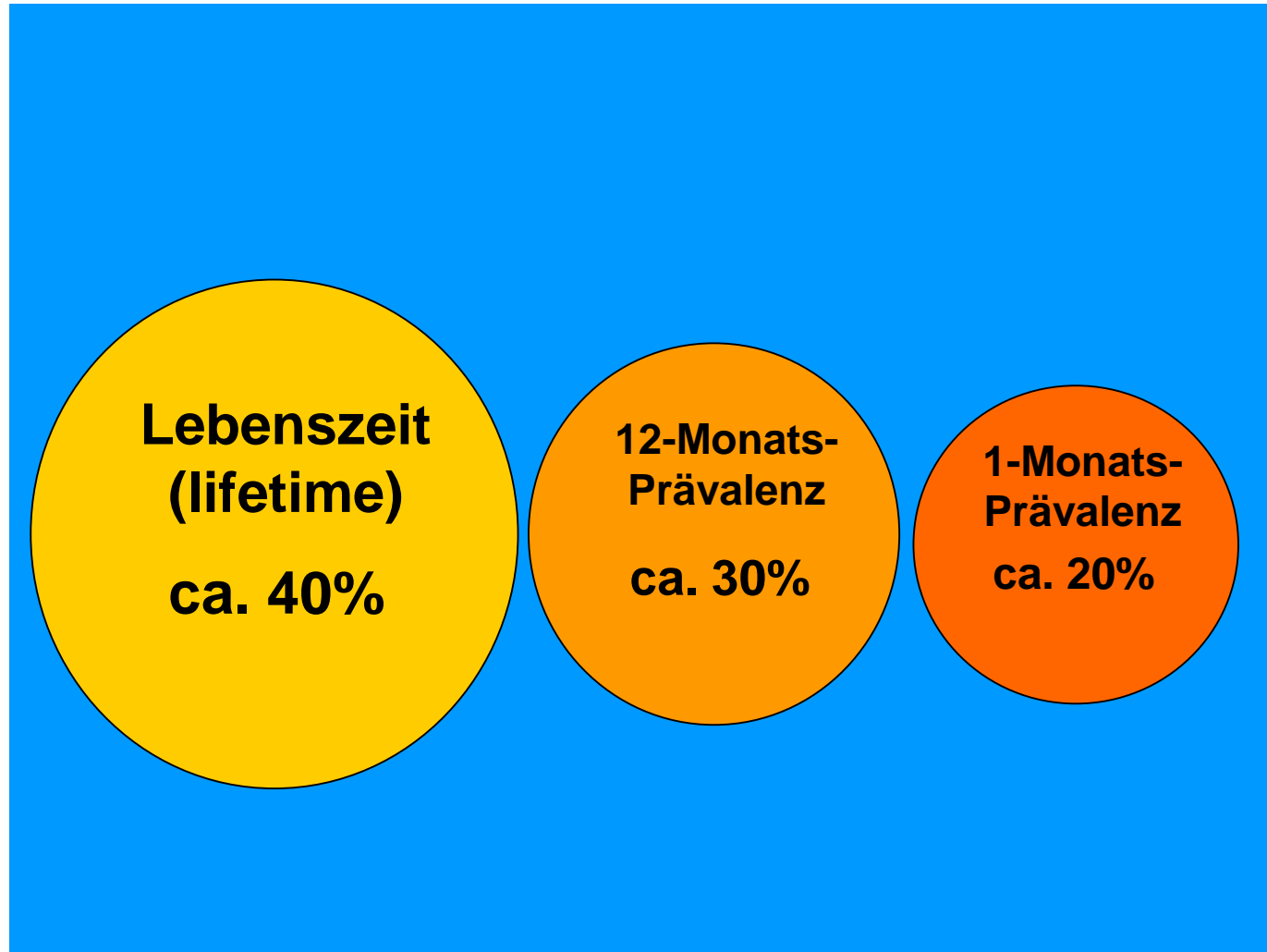
DSM-IV Diagnosen



Nach: Wittchen HU & Jacobi F (2001). Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland - Eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundesgesundheitsveys '98. Bundesgesundheitsblatt 2001; 44:993-1000



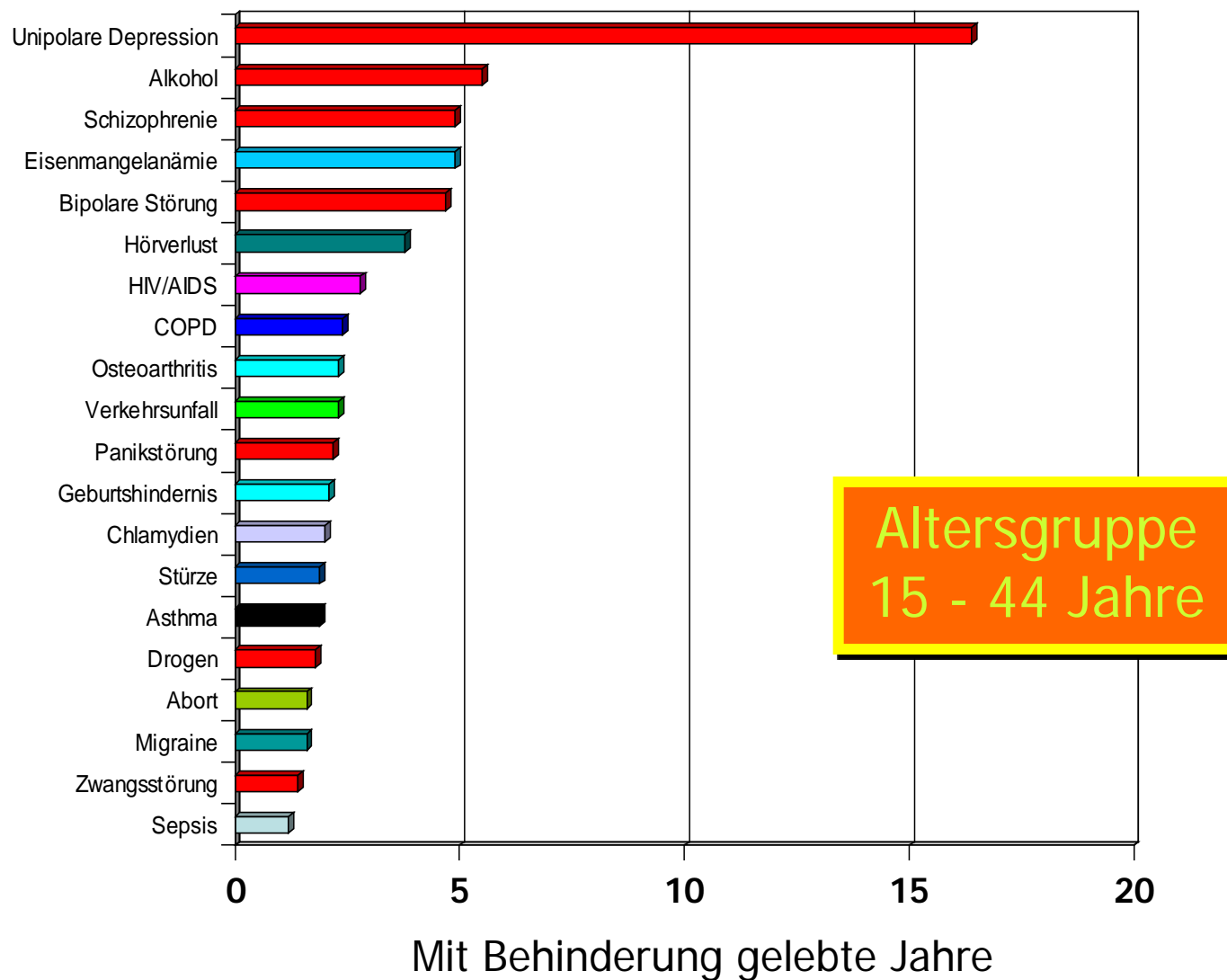
Prävalenz psychischer Störungen



Wittchen HU, Jacobi F, Hoyer J (2003). Die Epidemiologie psychischer Störungen in Deutschland. Vortrag im Rahmen des Kongress: Psychosoziale Versorgung in der Medizin, Hamburg, 28.-30.9.2003.

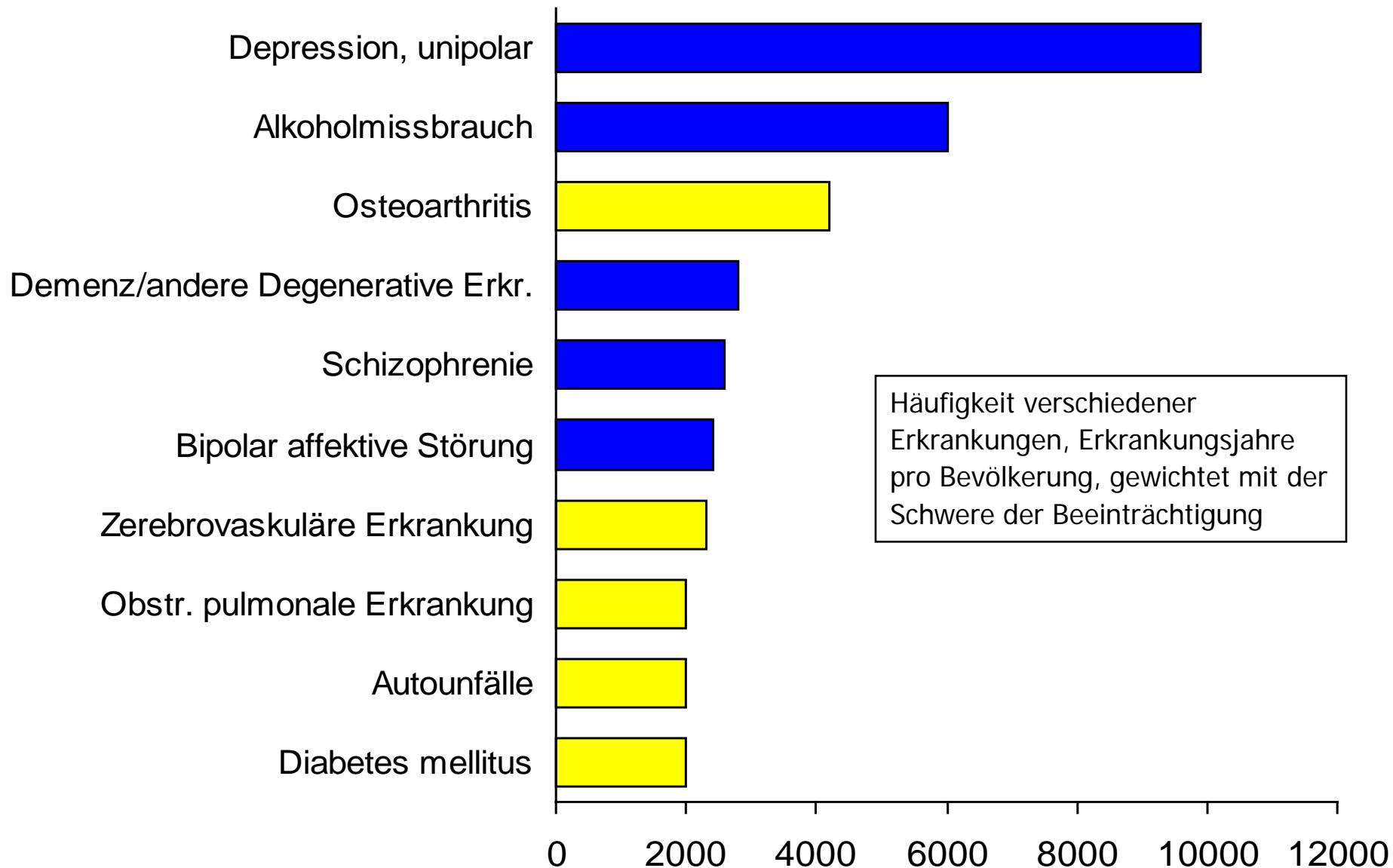


Verlust an Lebensqualität (World Health Report, 2001)



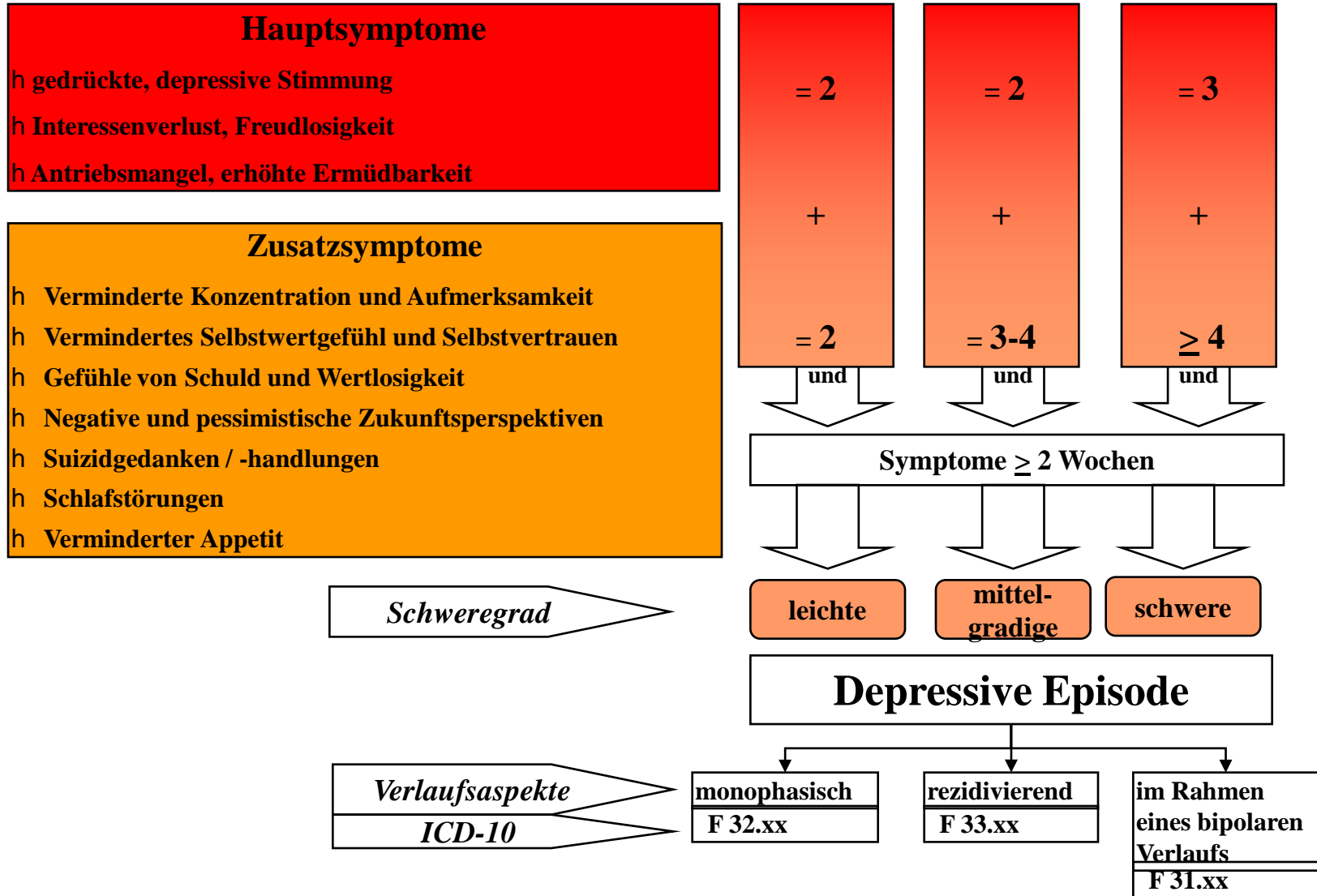


„Global Burden of disease“ im Jahr 2020



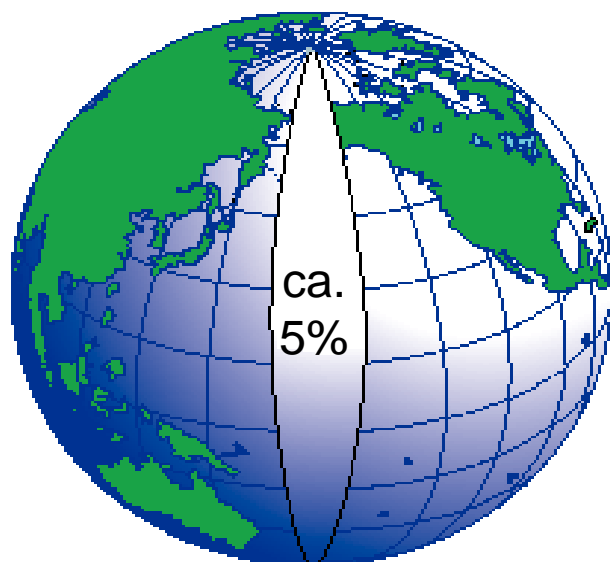


Operationalisierte Diagnostik depressiver Störungen nach ICD-10





Häufigkeit depressiver Erkrankungen



- Bundesgesundheitsurvey 1998
aktuelle Prävalenz: 6,3%
- Frauen : Männer = 2 : 1, alle Altersgruppen
- 10% der Hausarztpatienten
- 25% aller Behandlungen in Fachkliniken

Ca. jede 4. Frau und jeder 8. Mann erkranken im Laufe des Lebens an einer Depression



Sind Depressionen biologisch determiniert?

- Biopsychosoziale Erklärungsmodelle
- Vulnerabilitäts-Stress-Modell
- Biologische Therapieansätze
- Pharmakogenetik
- Zusammenfassung



Entstehungsfaktoren von Depressionen

Annahmen in der Allgemeinbevölkerung

(Hegerl et al., 2000)

Als Ursachen von Depressionen werden angesehen:

	unwichtig	etwas wichtig	wichtig
Störung des Gehirn- Stoffwechsels			
Verlust von Selbst- Kontrolle			
Charakter-Schwäche			



Entstehungsfaktoren von Depressionen

Annahmen in der Allgemeinbevölkerung

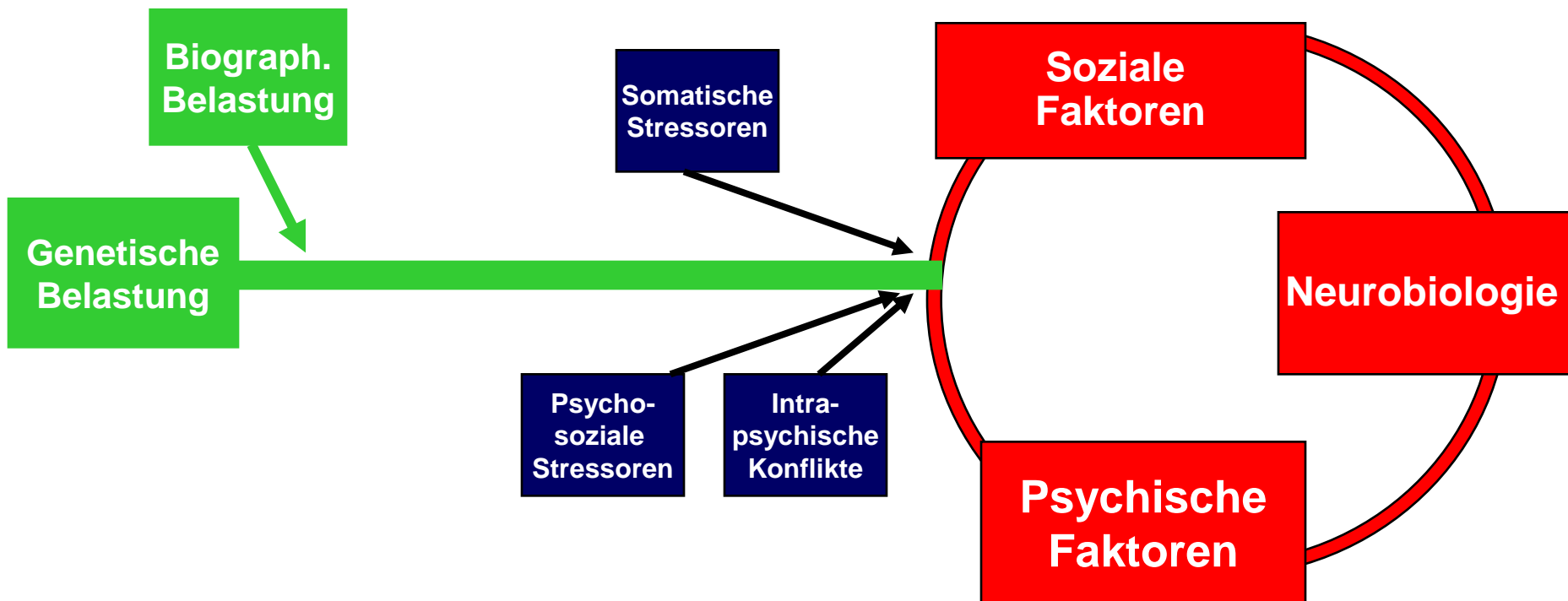
(Hegerl et al., 2000)

Als Ursachen von Depressionen werden angesehen:

	unwichtig	etwas wichtig	wichtig
Störung des Gehirn-Stoffwechsels	13%	22%	65%
Verlust von Selbst-Kontrolle	45%	27%	28%
Charakter-Schwäche	60%	20%	20%



Multifaktorielle Genese von Depressionen





„Organische“ Ursachen depressiver Störungen

- Hypothyreose:
 - 5% der Allg.-Bevölkerung
 - 8-17% der depressiven Patienten
 - >50% der therapieresistent depressiven Patienten



Medikamente als Ursache depressiver Störungen

- Reserpin
- alle hirngängigen Med., die anti-noradrenerg wirken (α -Methyl-Dopa, Propanolol, Prazosin, Clonidin)
- einzelne Berichte über kardiotope Med. (Digitalis, Lidocain)
- Glucocorticoide
- orale Kontrazeptiva
- Antibiotika (insb.) Gyrasehemmer
- Zytostatika (insb. Vinca-Alkaloide wie Vincristin, Vinblastin)
- L-Dopa (kann auch akute Psychosen auslösen)
- Entzug von BZD, Barbituraten, Nikotin, Koffein



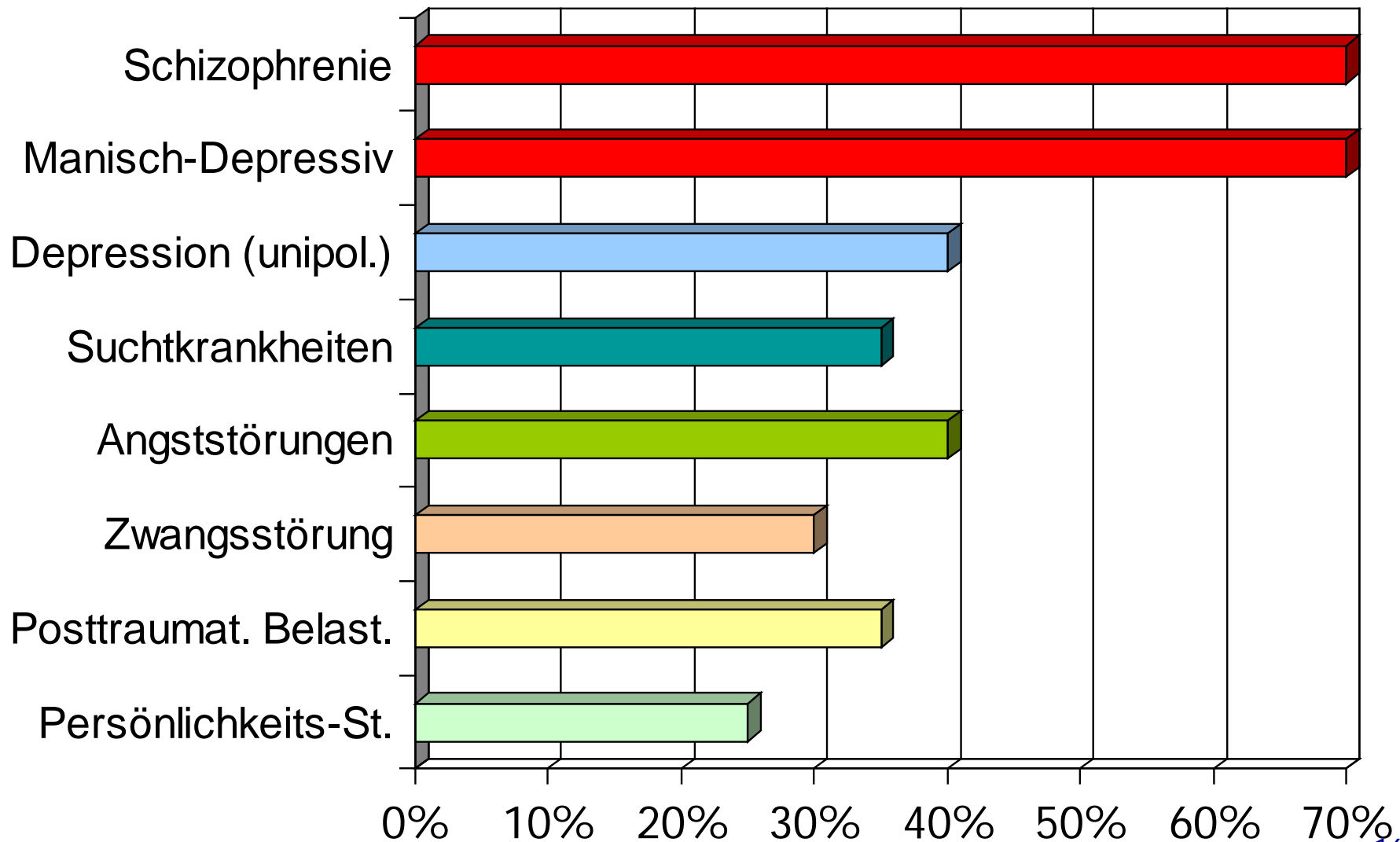
Erblichkeit psychischer Erkrankungen

Erblichkeit	Psychische Erkrankungen	Andere Erkrankungen oder Normvarianten im Vergleich
20 – 40 %	Depression , Angststörung, Bulimie, Persönlichkeitsstörung	Herzinfarkt
40 – 60 %	Alkohol- und Drogenabhängigkeit,	Blutdruck, Asthma
60 – 80 %	Bipolare Störung , Schizophrenie	Gewicht, Knochendichte
80 – 100 %	Autismus	Größe, Gehirnvolumen
100%	Seltene genetische Formen der Alzheimer-Demenz	Chorea Huntington



Erblicher Faktor bei psychischen Erkrankungen

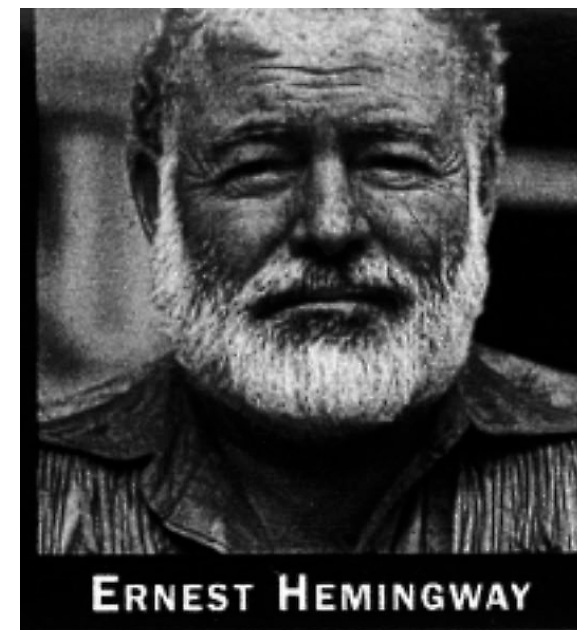
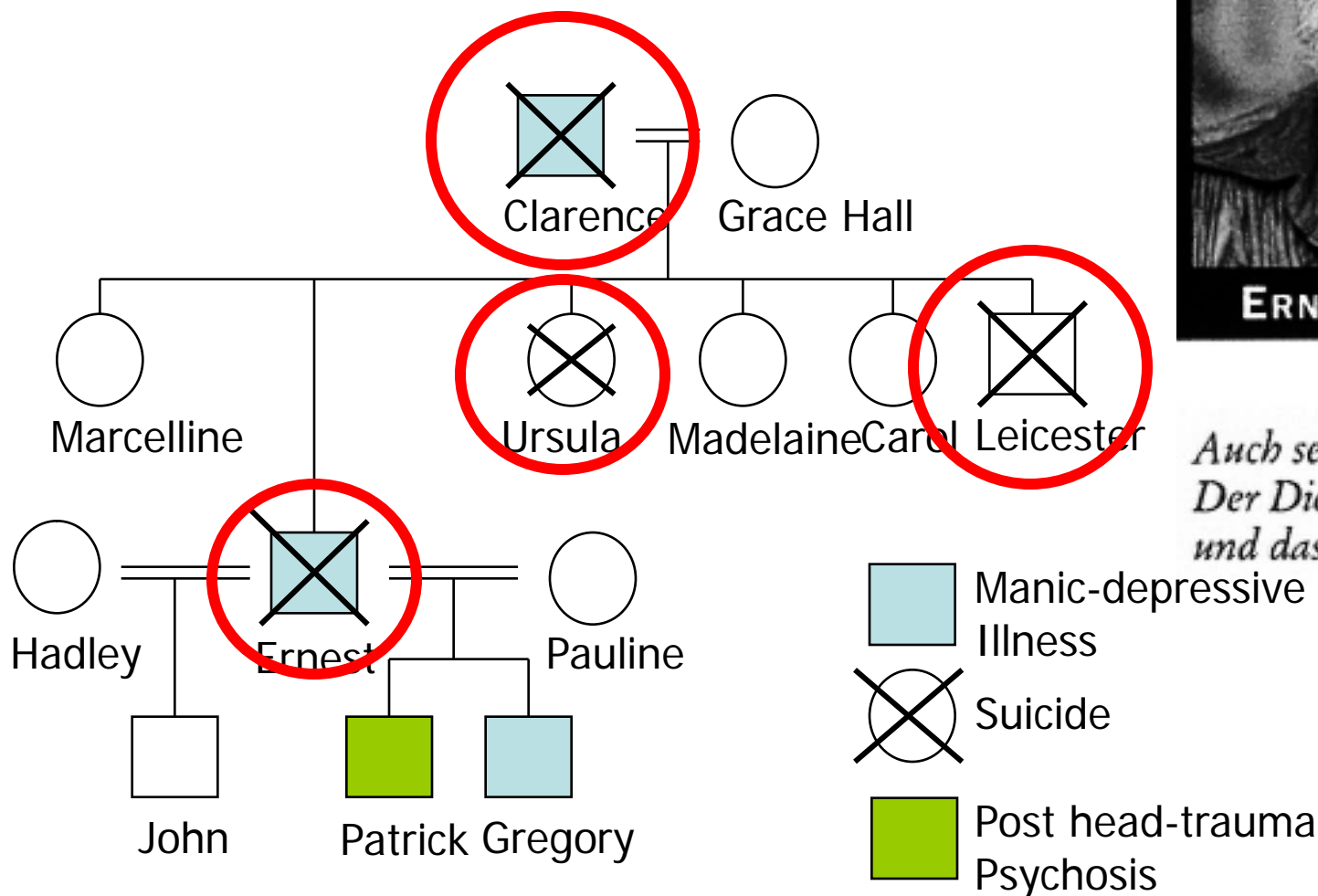
(% der genetisch erklärbaren Varianz, nach W. Maier, 2003)





Der erbliche Faktor

Hemingway: Teil des Stammbaums



ERNEST HEMINGWAY

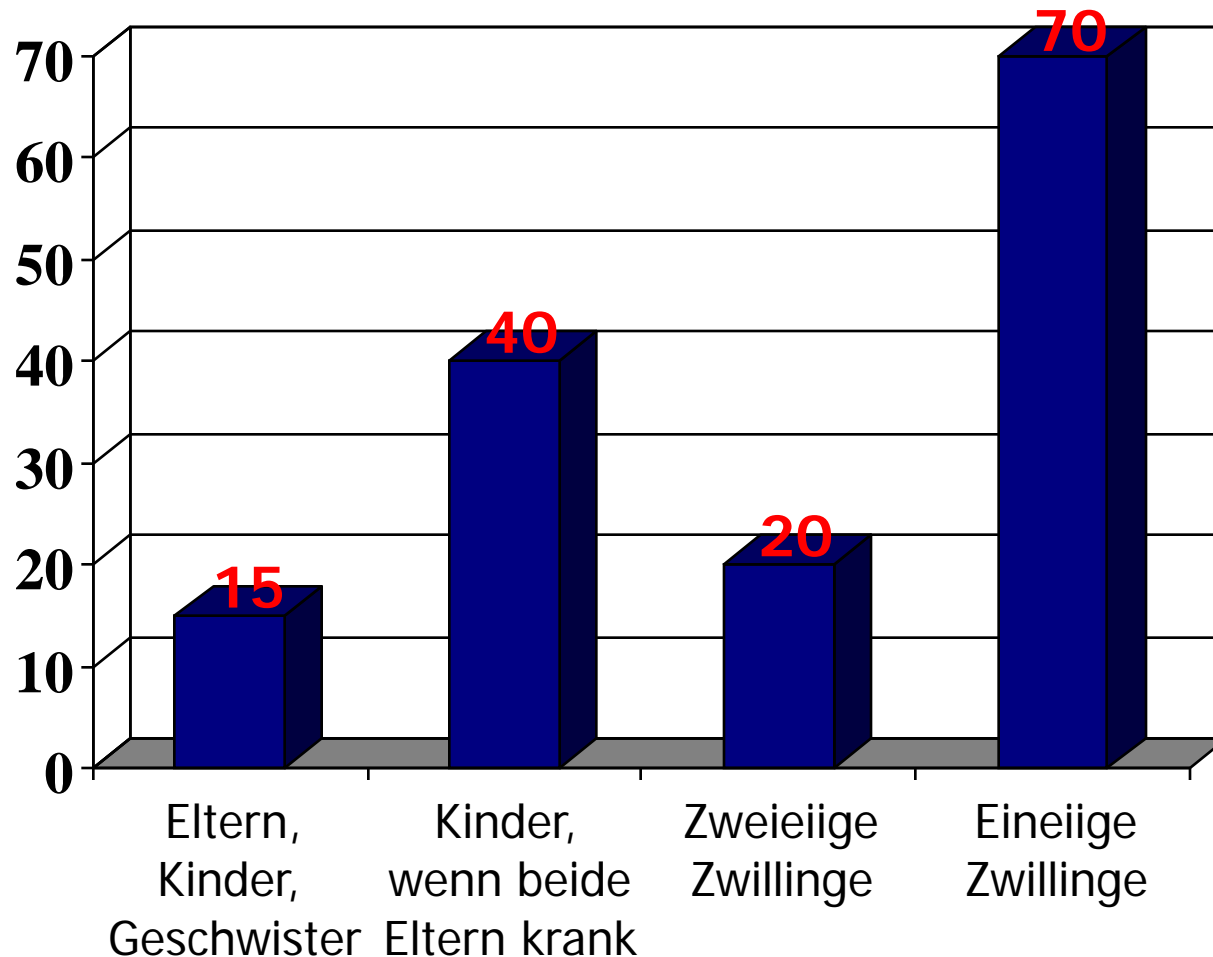
1899–1961

*Auch sein Vater tötete sich.
Der Dichter („Der alte Mann
und das Meer“) erschoss sich*



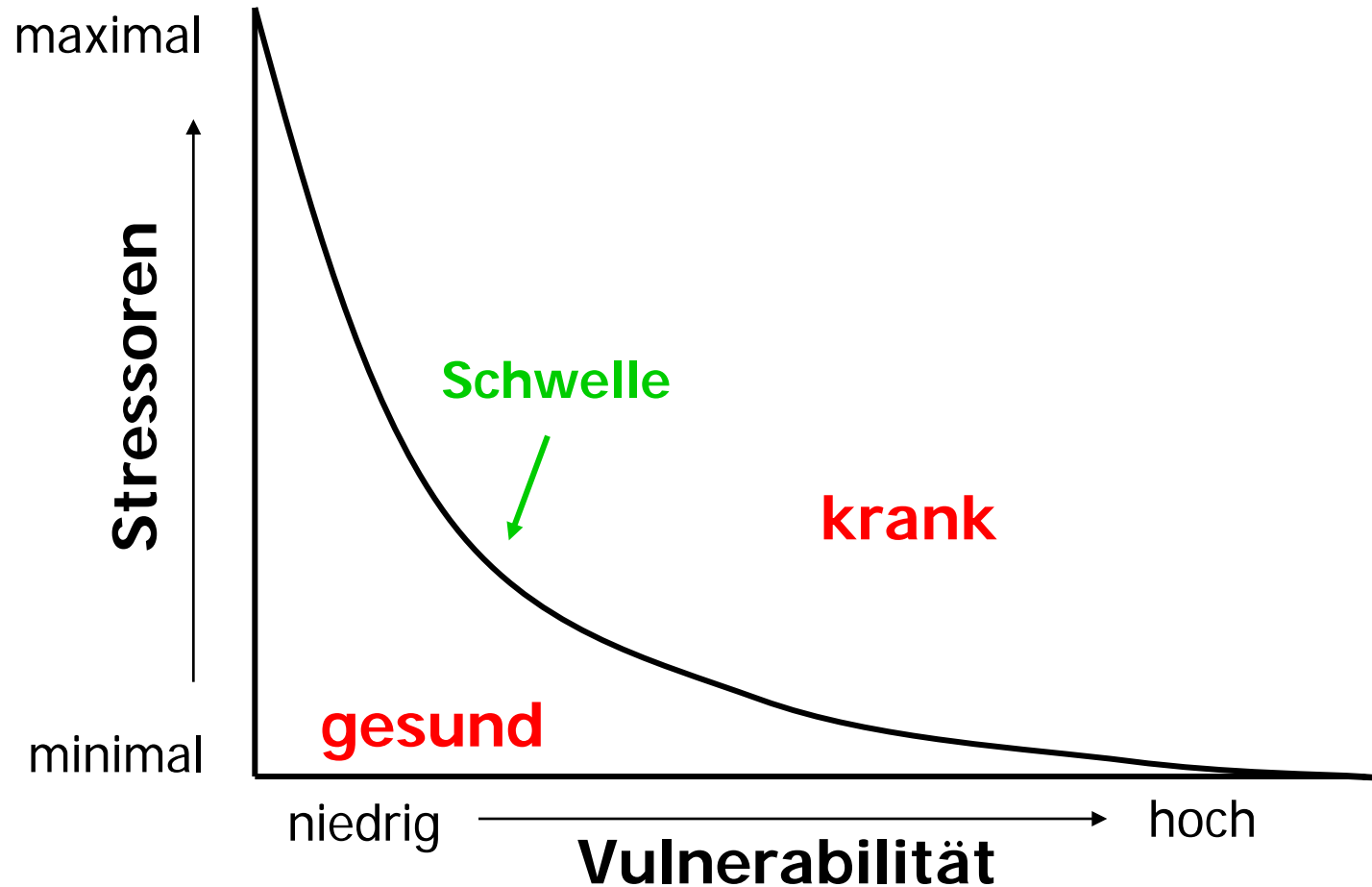
Genetische Faktoren bei affektiven Störungen

Erkrankungsrisiko
in % für
Verwandte von
Patienten, die an
einer unipolaren
Depression oder
bipolaren
affektiven Störung
leiden.





Vulnerabilitäts-Stress-Modell

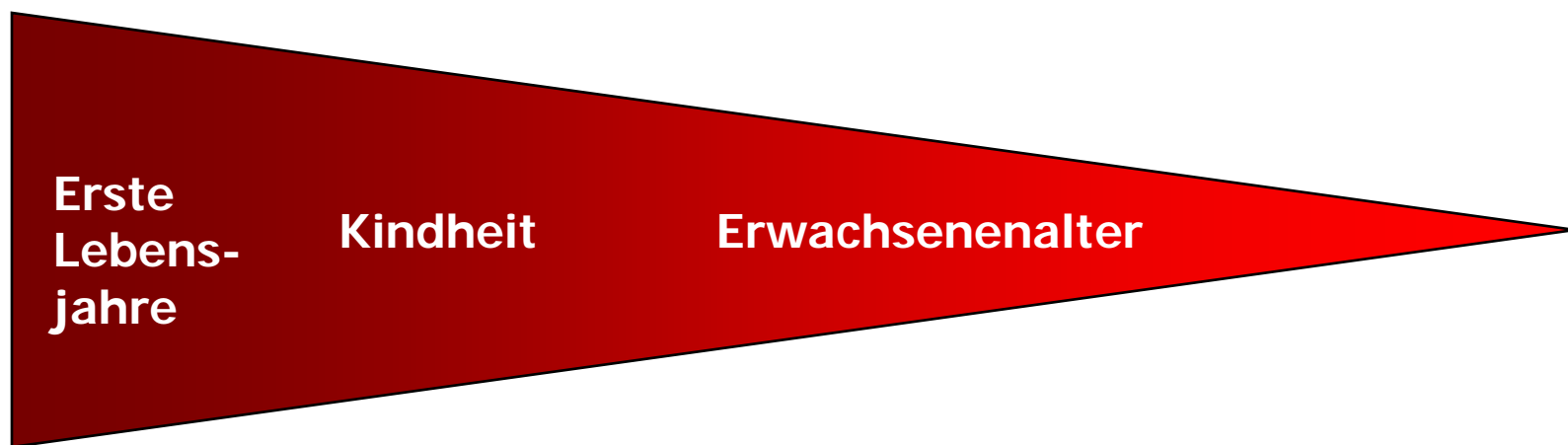


Zubin und Steinhauser, 1981



Psychische Faktoren, die als Ursache für seelische Störungen eine große Rolle spielen

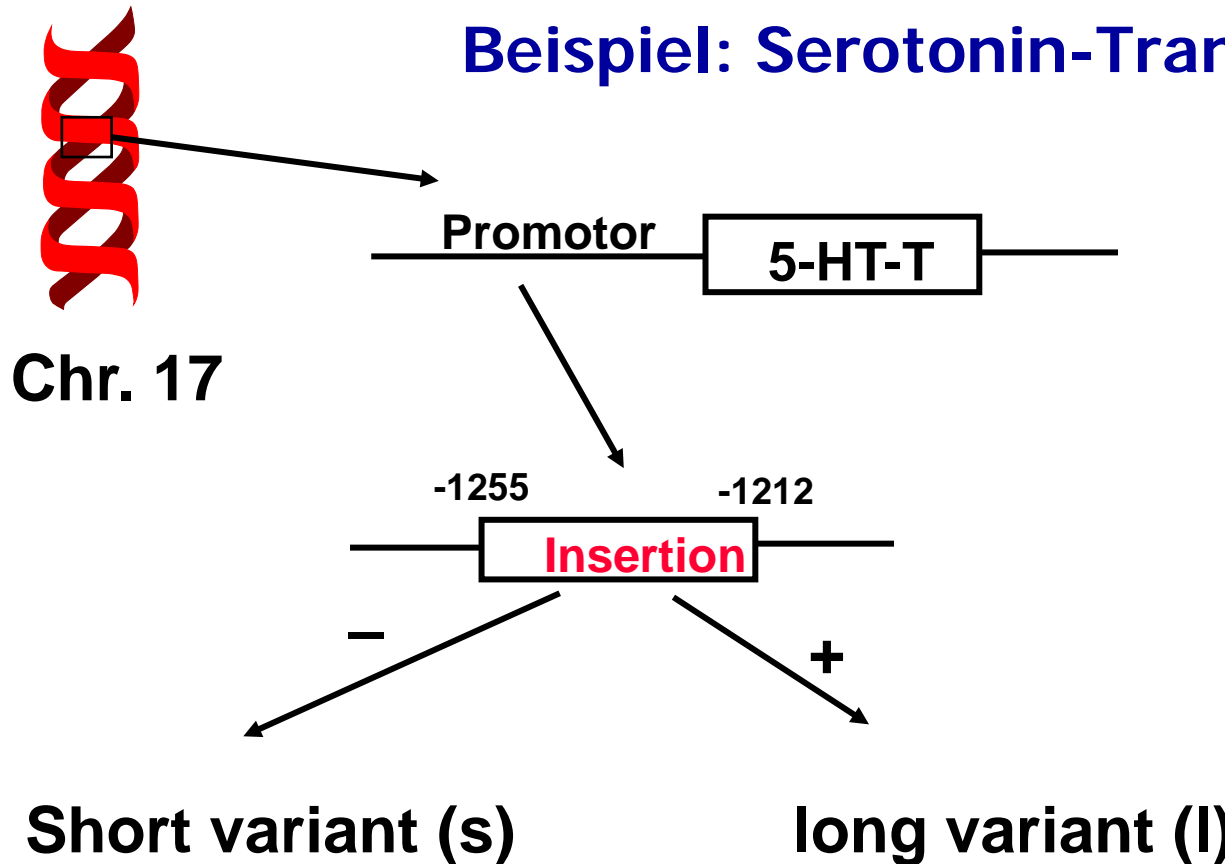
- Fehlen stabiler Bindungen
- Mißbrauch und Gewalt, besonders sex. Gewalt
- ein „nicht-wertschätzendes Umfeld“
- Stress/Überforderung





Zusammenwirken genetischer und Umweltfaktoren

Beispiel: Serotonin-Transporter (5HT-T)

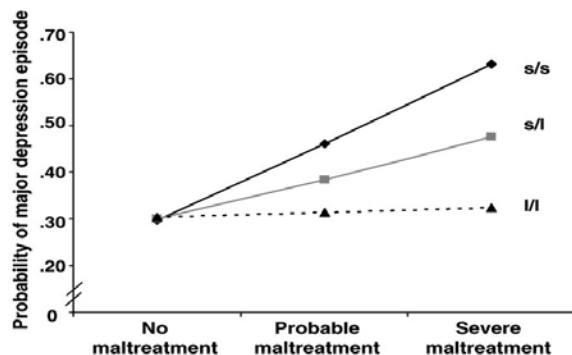


- 2-fach höhere Serotonin-Transporter-Expression
- 2-fach höhere Serotonin-Wiederaufnahme



Zusammenwirken genetischer und Umweltfaktoren

Beispiel: Trauma, Genotyp und Depressionsrisiko



Erhöhtes Depressions-
Risiko bei Trauma-
Vorgeschichte bei
Vorliegen des s-Genotyps

Fig. 2

Caspi et al., Science, 2003



Epigenetik

- Epigenetik beschreibt vererbliche Änderungen des Erbgutes, die *nicht* die Sequenz der DNA betreffen
- Epigenetische Mechanismen umfassen vor allem:

DNA Methylierung

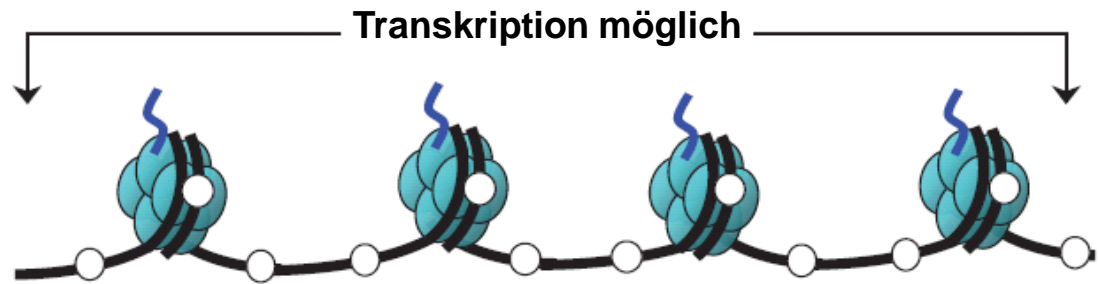
Histon Modifikation

- Diese Mechanismen dienen der Regulation der Aktivität eines Genes

Der „epigenetische“ Schalter

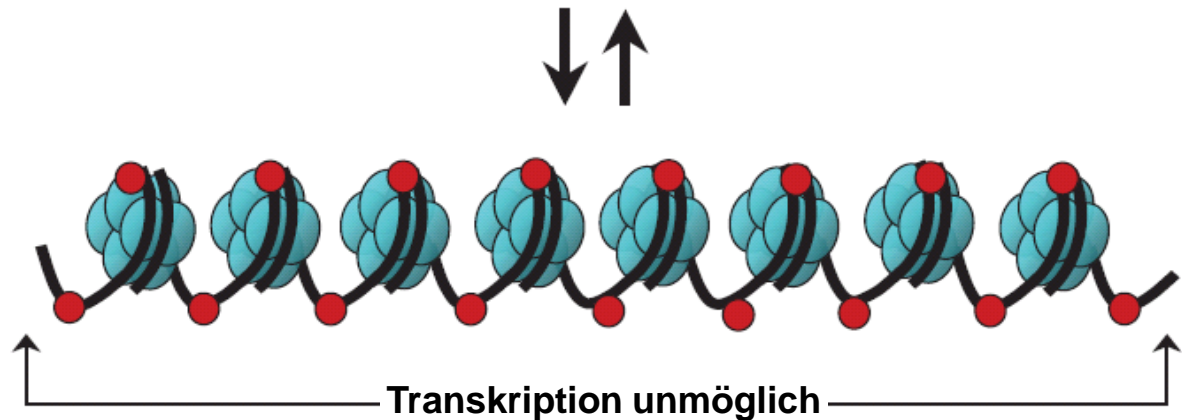
Gen „eingeschaltet“

- Unmethylierte CpG
- Histone acetyliert
- Offenes Chromatin

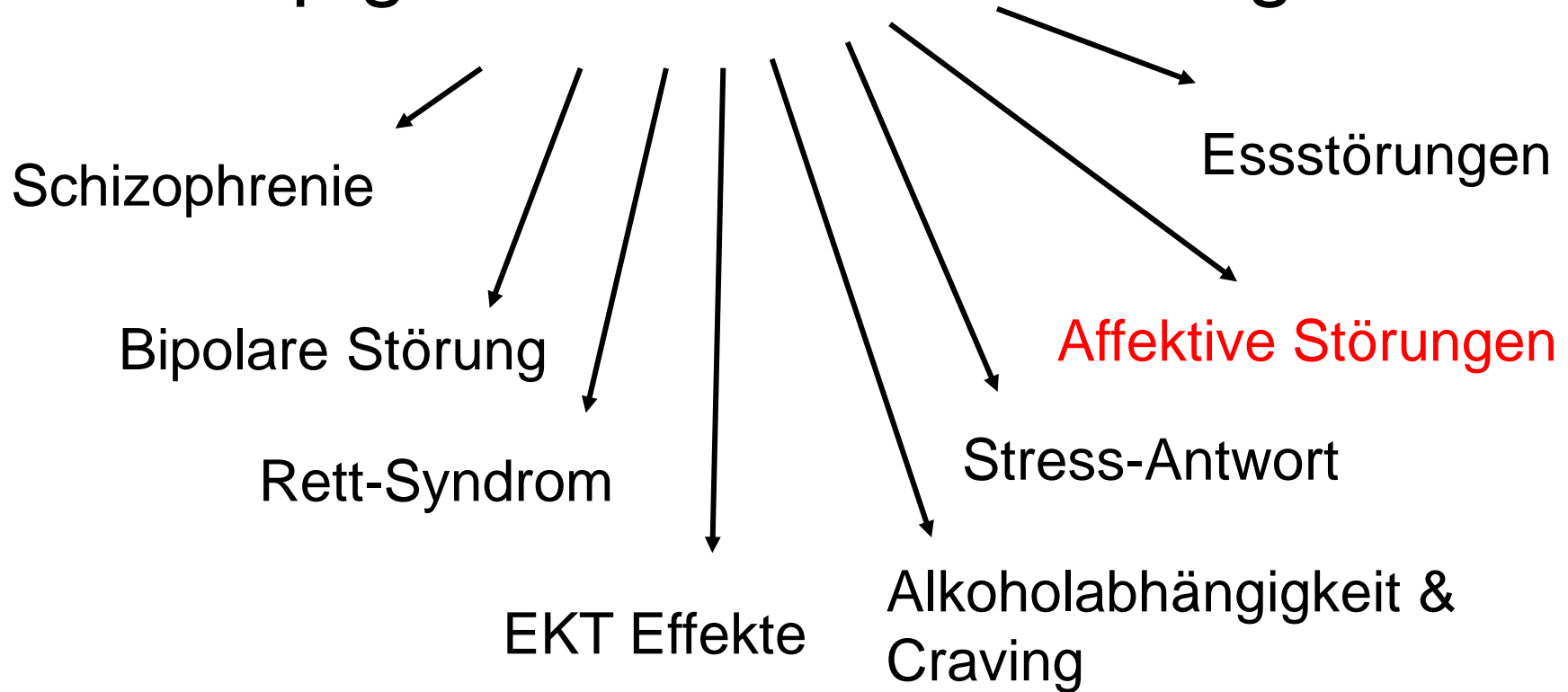


Gen „ausgeschaltet“

- Methylierte CpG
- Histone deacetyliert
- Geschlossenes Chromatin

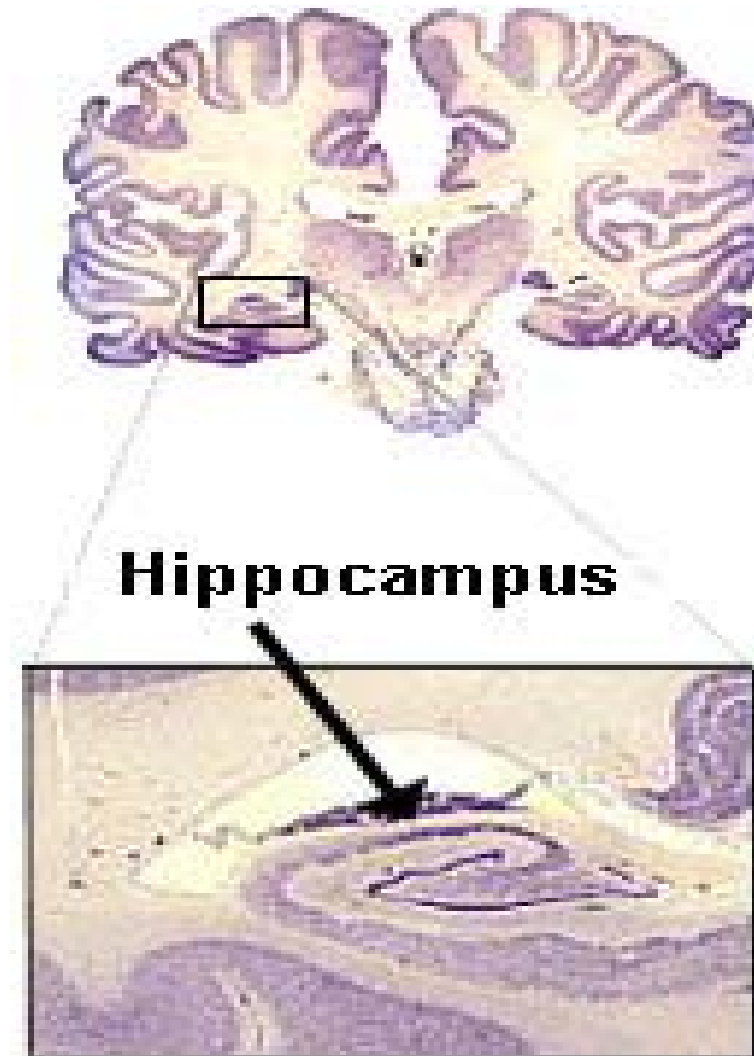


Epigenetische Veränderungen

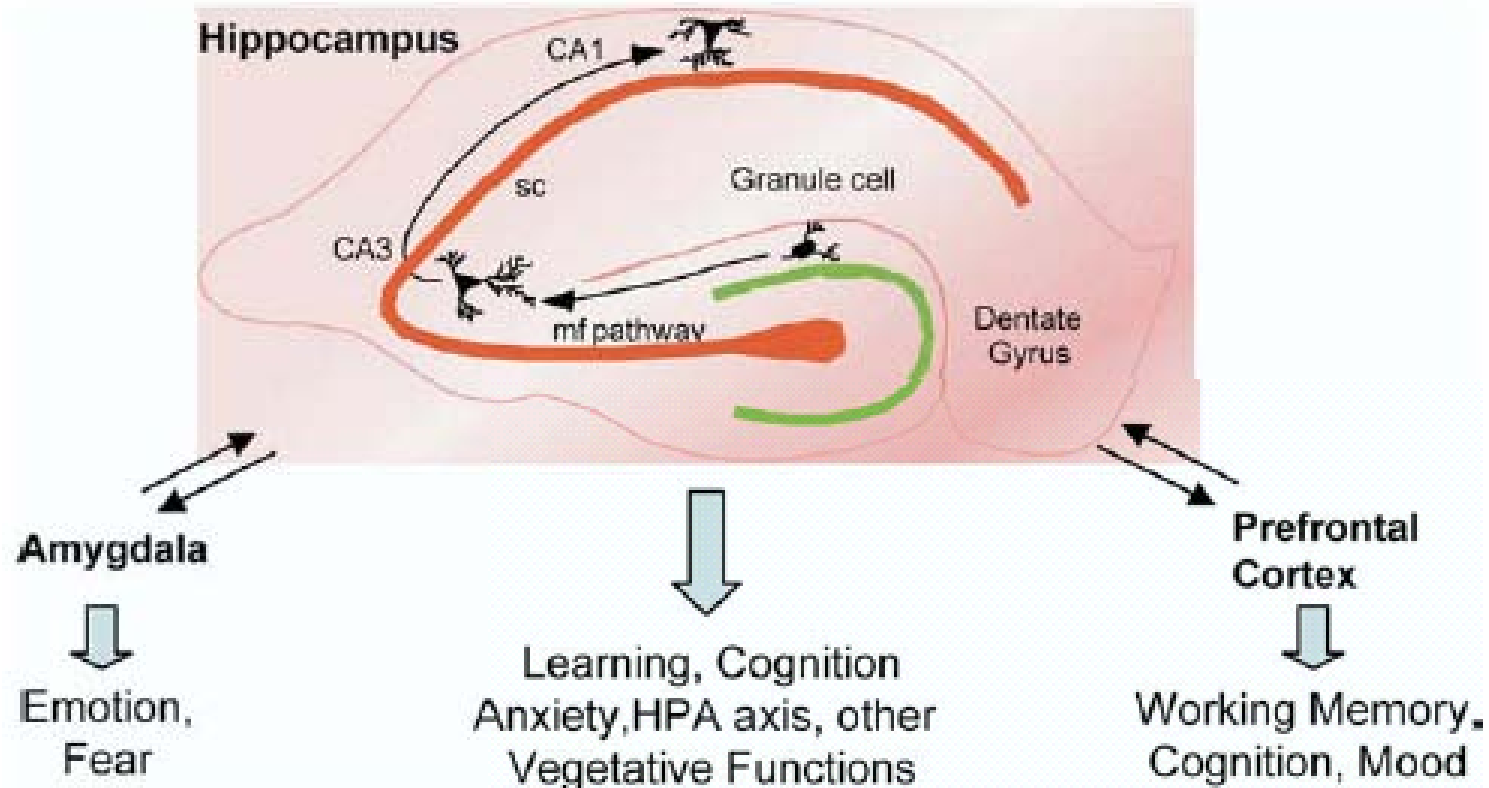




Biologisch veränderte Strukturen im Gehirn Depressiver

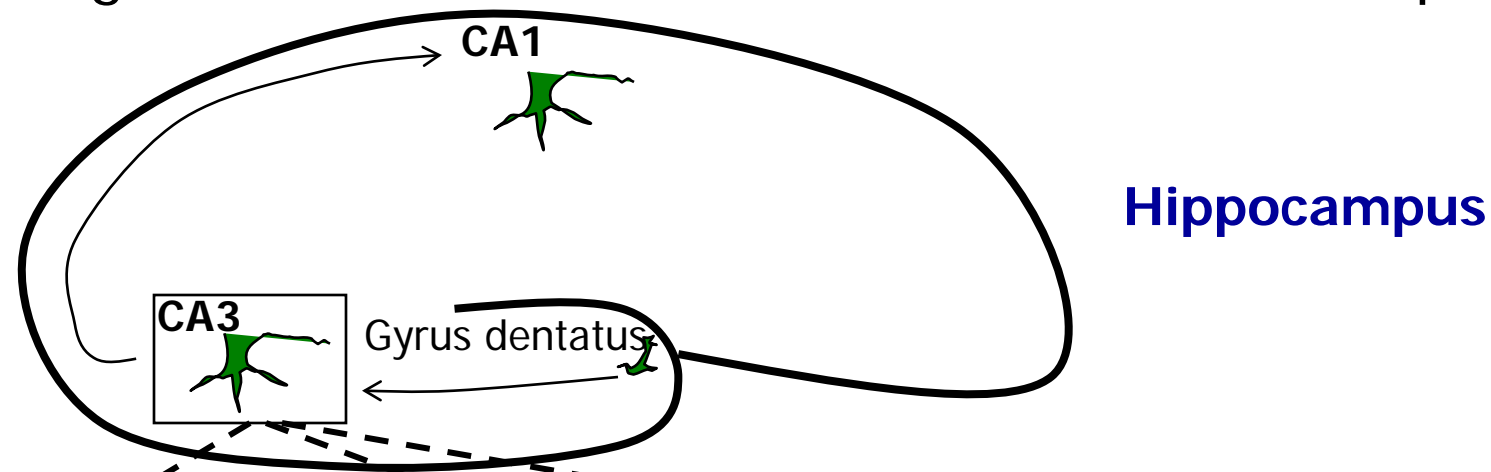


Biologisch veränderte Strukturen im Gehirn Depressiver





Beeinflussung neuronaler Plastizität durch Stress und Therapie



normal Stress Antidepressiva/Lithium

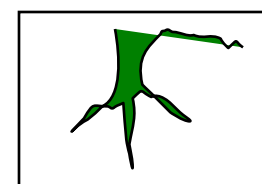
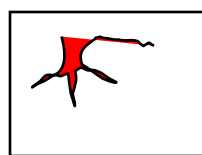
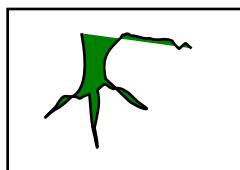
Glukokortikoide ↑
BDNF ↓

5HT + NE ↑
BDNF ↑

Normales Überleben/Wachstum

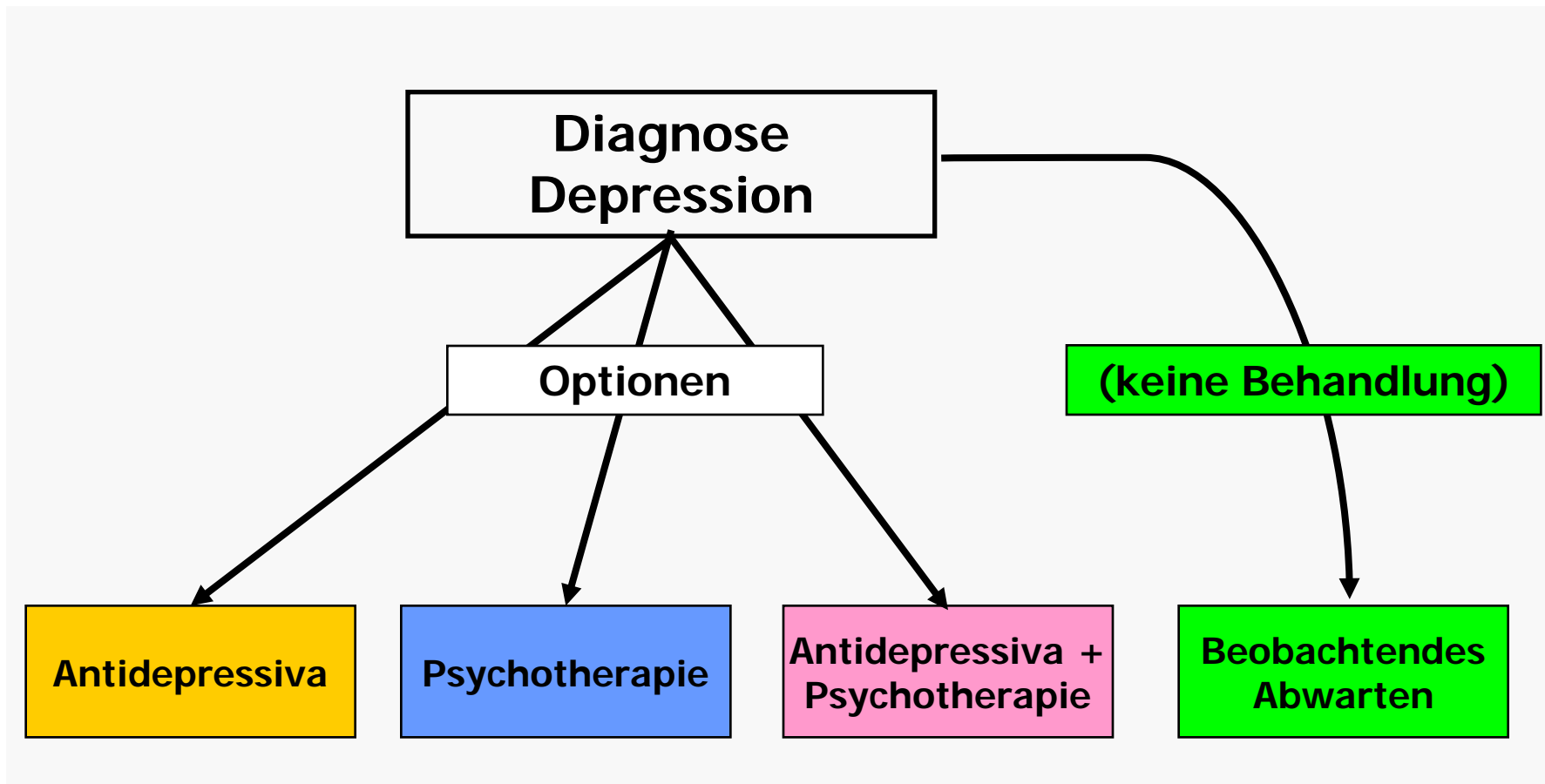
Zelltod/Atrophie

Zellwachstum/Hypertrophie





Behandlungsalternativen



Andere Verfahren: Lichttherapie, Schlafentzugstherapie, Elektrokonvulsionstherapie, Soziotherapie, Sport

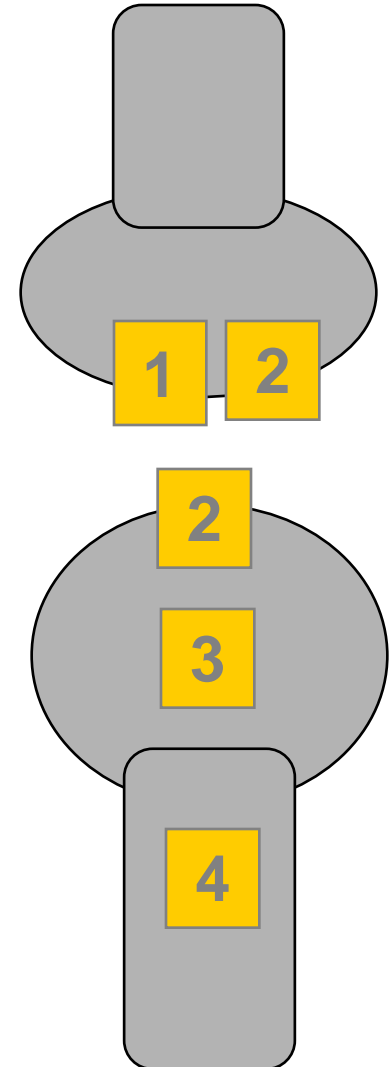
Wirkmechanismen von Antidepressiva auf verschiedenen Ebenen

1. Enzym/Transporter

2. Prä-/postsynaptische Rezeptoren

3. Second messenger

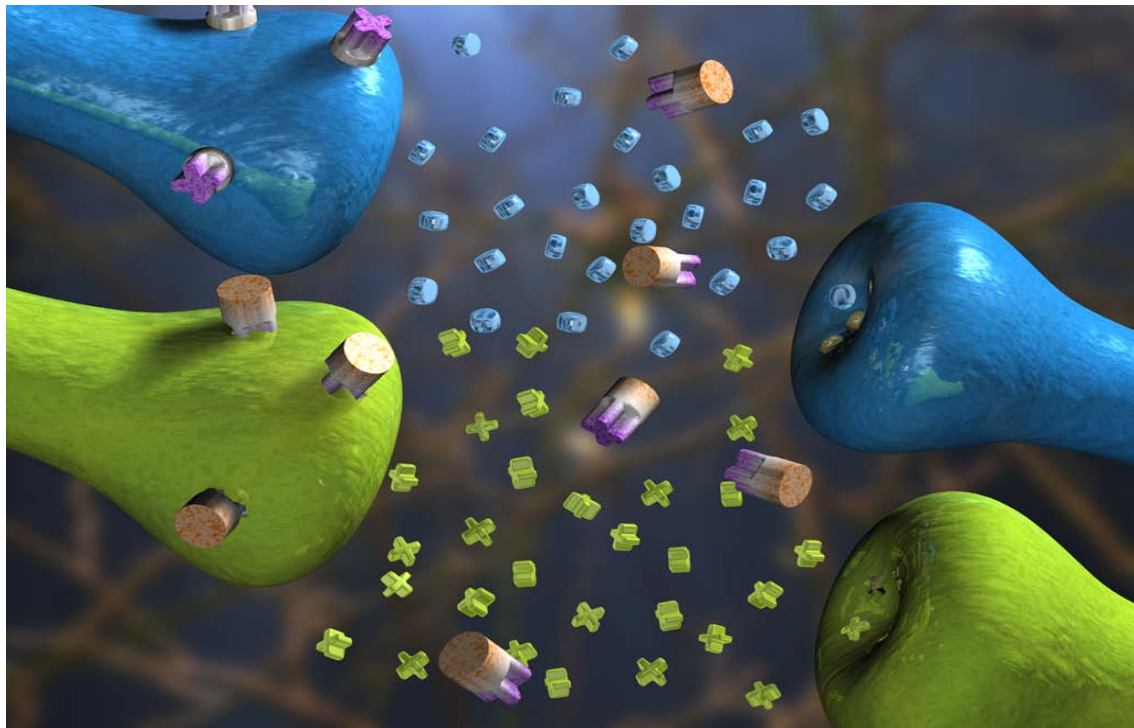
**4. Genexpression,
neuronalen Plastizität**





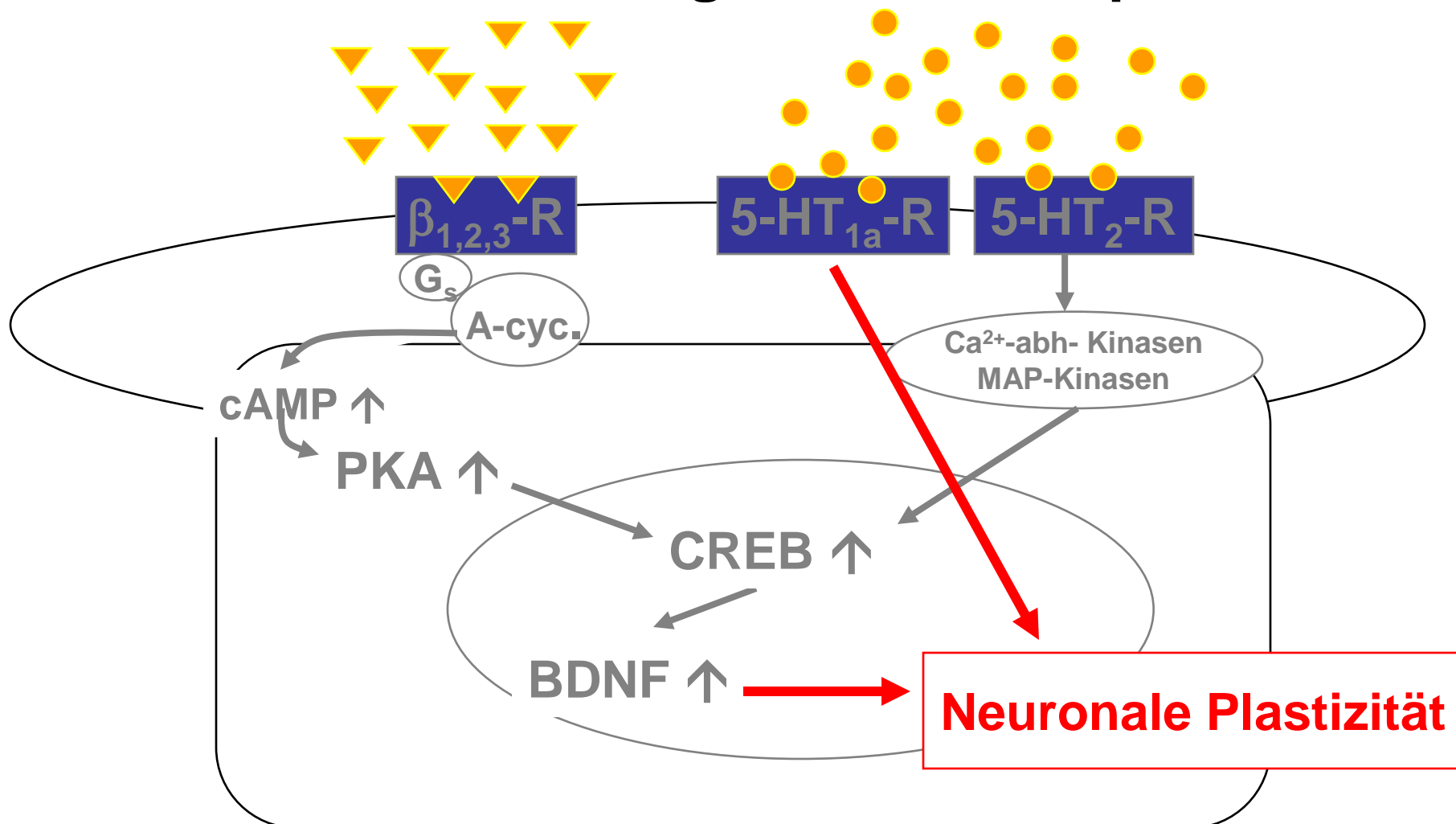
Antidepressiva-Behandlung

fast alle Antidepressiva hemmen die Rückaufnahme von Serotonin und/oder Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt



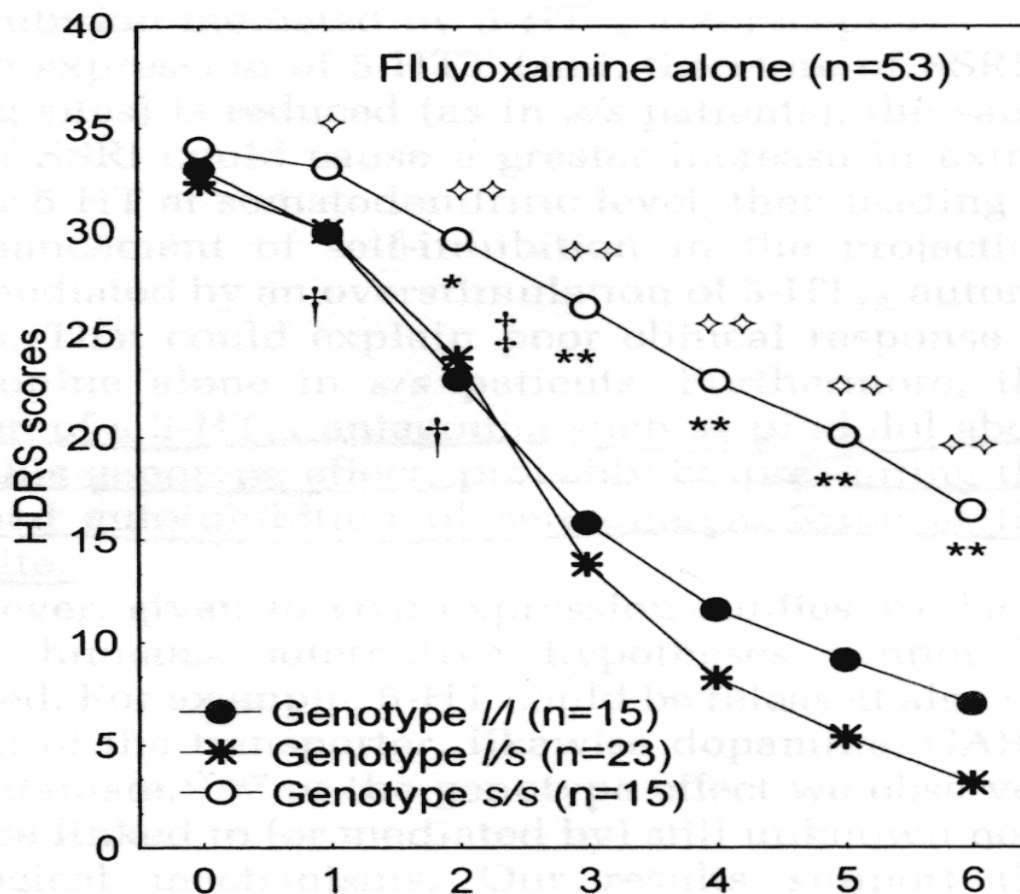


Wirkung von Antidepressiva auf der Ebene der second messenger und Genexpression



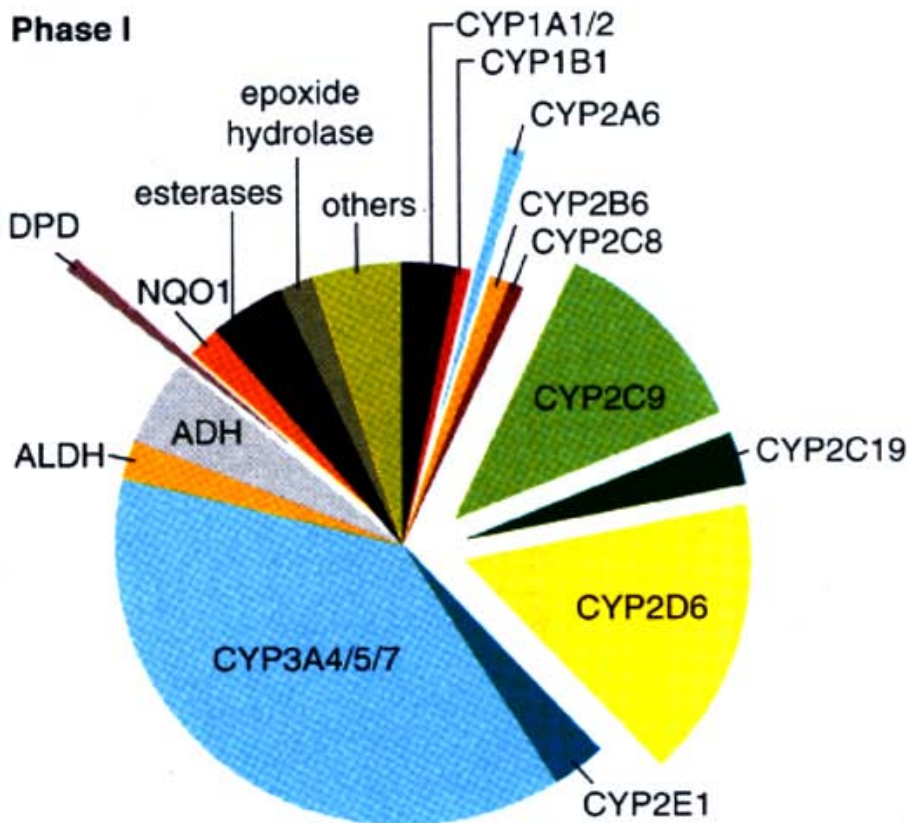


Antidepressiva (SSRI)-Wirkung abhängig von genetischen Varianten im Serotonin-Transporter-Promotor

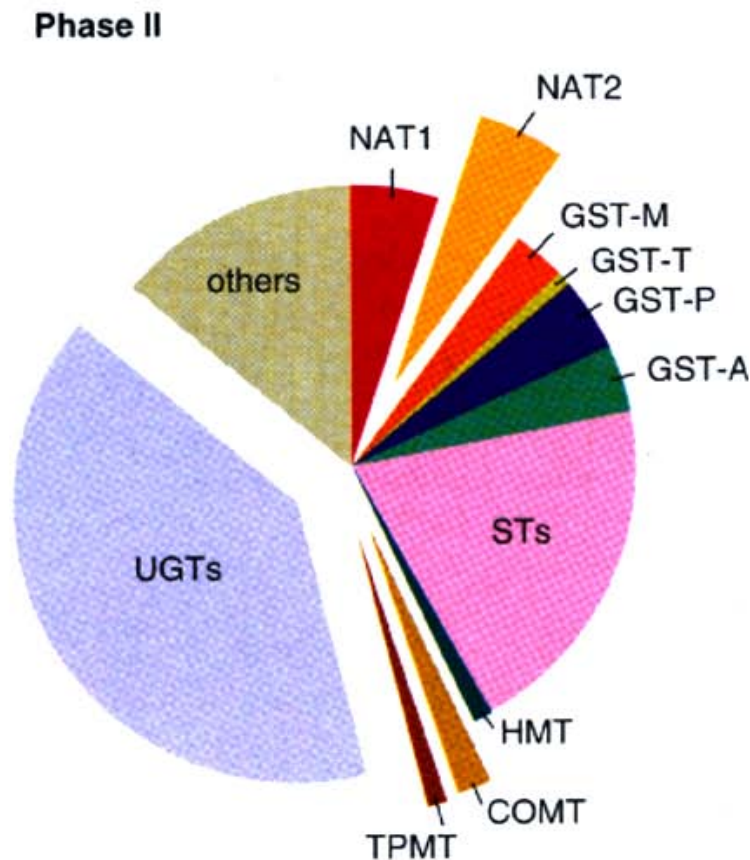




Genvarianten von Enzymen, die Medikamente verstoffwechseln



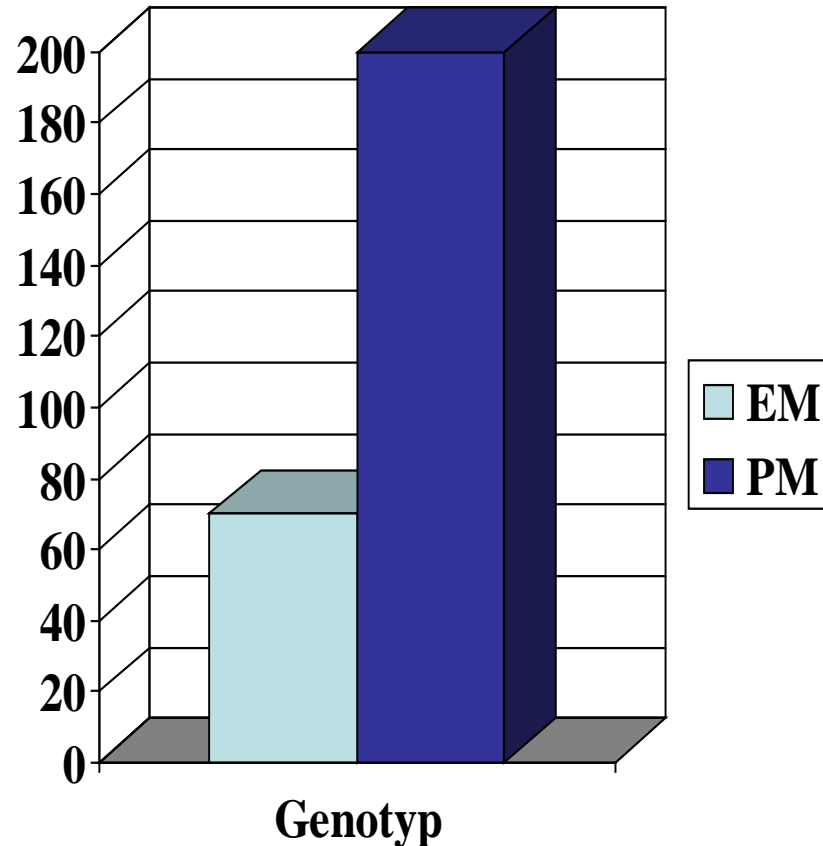
Oxidation (Monooxygenasen)



Konjugation



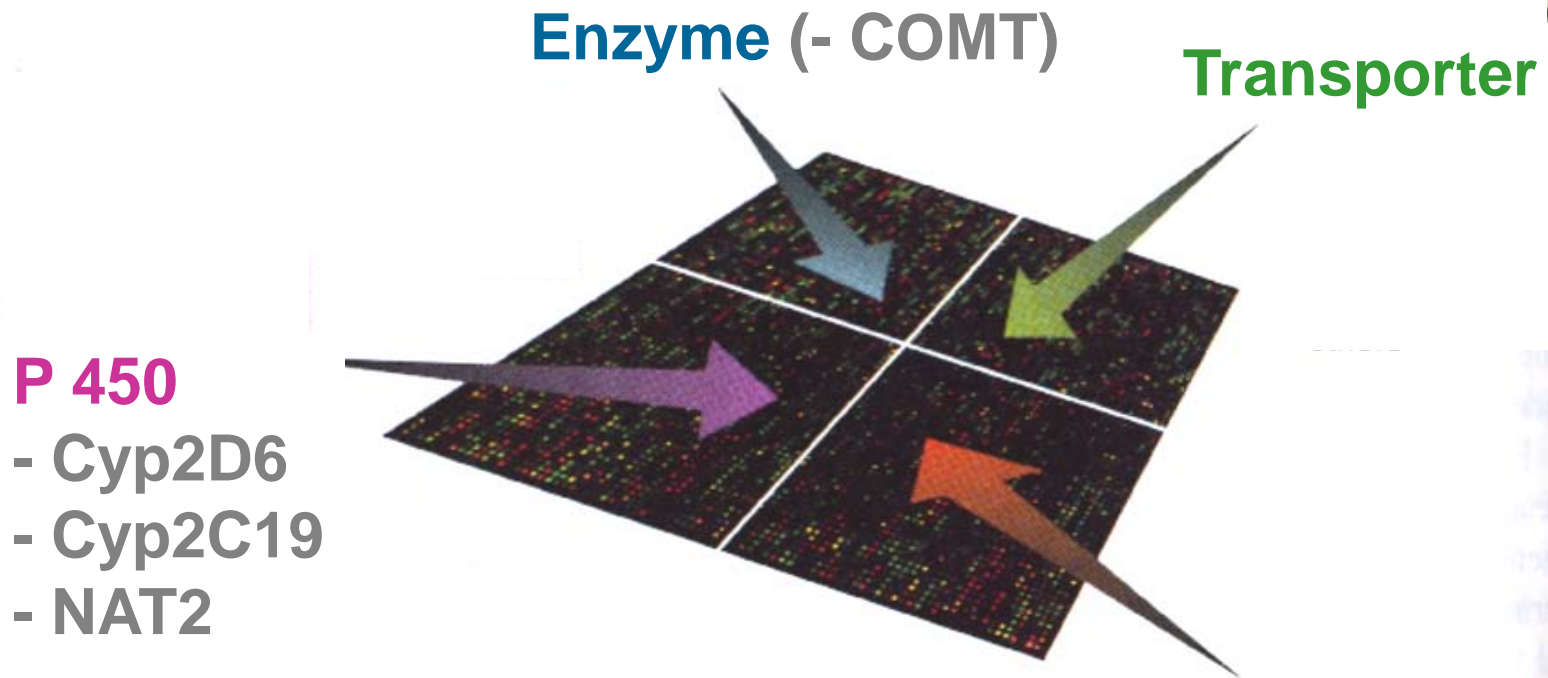
Blutplasma-Spiegel des Antidepressivums Nortriptylin in Abhängigkeit vom Genotyp des Cytochrom P450-Enzyms



Nortriptylin-Plasmaspiegel (ng/ml) bei einer oralen Gabe von 150 mg/Tag in Abhängigkeit vom Genotyp



Chip-Diagnostik: Potentielle genetische Vorhersage von Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten



- P 450**
- Cyp2D6
 - Cyp2C19
 - NAT2

- Rezeptoren**
- 5-HT
 - AR
 - D



Individualisierte Pharmakotherapie morgen

Patient mit Depression



Gene-Chip: Individuelles genetisches Profil



**Individuelles Wahrscheinlichkeitsprofil
(Wirkung, Nebenwirkung, Wechselwirkung)**



Medikamentenauswahl



Zusammenfassung

- Nur sehr seltene psych. Erkrankungen sind biologisch (genetisch) determiniert
- Biologische Faktoren sagen nur bedingt die Entstehung der meisten psychischen Erkrankungen voraus
- Psychische und soziale Faktoren können Krankheiten fördern oder auch protektiv wirken
- Biologische Therapieansätze stehen gleichberechtigt neben psychotherapeutischen
- Ein wichtiger Zukunftsbereich der Forschung ist die Untersuchung von Gen-Umwelt-Interaktionen