

Synopsis

Nach einer anfänglich prägenden Funktion in der Embryogenese und Organogenese erhalten Neurotrophine die neuronale Plastizität beim Erwachsenen, regulieren die synaptische Aktivität und Neurotransmittersynthese und sind für die Regeneration von Neuronen unerlässlich. Neurone, die nicht die erforderliche Menge an Neurotrophinen bilden können, sterben den so genannten programmierten Zelltod. Die Neurotrophinhypothese postuliert, dass repetitive neuronale Aktivität die Expression, Sekretion und Aktivität der Neurotrophine an der Synapse verändert und somit die synaptische Transmission und Konnektivität steuern kann. Eine pathologische Veränderung von Neurotrophinen oder ihren Rezeptoren könnte somit zu neuronaler Fehlentwicklung, Dyskonnektivität und Problemen bei der Aussprossung der Neurone, die von Neurotrophinen gesteuert werden, führen, und damit zu einer verschlechterten neuronalen Plastizität.

Neurotrophine, wie NGF oder BDNF werden von peripheren und zentralen Neuronenpopulationen, aber auch von immunkompetenten Zellen zum Wachstum, zur Differenzierung, zum Funktionserhalt und zum Überleben benötigt und teilweise auch von diesen unterschiedlichen Zellen selbst synthetisiert, gespeichert und ausgeschüttet. Ein Übertritt der Neurotrophine über die Bluthirnschranke erscheint zunehmend denkbar, weswegen diese Proteine neben Hormonen wie *corticotropin-releasing hormone* (CRH), *Corticotropin* und *Cortisol* zu den Bindegliedern zwischen äußeren Stressoren einerseits und endokrinen, immunologischen und psychischen Reaktionen andererseits zählen könnten. Frühe und insbesondere chronische Stressoren in der Entwicklung des Gehirns, die nach neuesten neurobiologischen Forschungsansätzen als Auslöser psychiatrischer Erkrankungen gesehen werden, könnten über Neurotrophinveränderungen zu gestörter neuronaler Konnektivität, und damit zu emotionalen, kognitiven und intentionalen Defiziten im Erwachsenenalter führen. Diese Hypothese bestätigen neueste Befunde, die zeigen, dass bei psychiatrischen Erkrankungen insbesondere neurodegenerative Veränderungen wie Zellverlust, Einschränkung der Plastizität oder neuronale Atrophie auftreten, die auf Störungen in der Entwicklung des Gehirns zurückzuführen sind.

Um die Hypothese einer Beteiligung von Neurotrophinen bei psychiatrischen Erkrankungen zu erhärten und diese Proteine idealerweise für eine psychopharmakologische Intervention erschließen zu können, gibt es unterschiedliche Möglichkeiten der Beweisführung:

Veränderungen von Serumkonzentrationen der Neurotrophine wurden bei den meisten psychiatrischen Erkrankungen gefunden, hier ist die zentrale Hypothese, dass Konzentrationen von Neurotrophinen im Serum auch die Syntheseleistung des Gehirns und damit die zentrale Neurotransmission reflektieren könnten. Allerdings ist es sicher verfrüht, aus ersten Befunden erhöhter Konzentrationen von Neurotrophinen im Serum auf günstige Effekte im Gehirn zu schließen. Schließlich sind die Quellen peripherer Neurotrophinproduktion weitgehend unerschlossen, und entsprechend könnten Veränderungen von Konzentrationen der Neurotrophine im Serum bei psychiatrischen Erkrankungen auch auf Epiphänomenen beruhen. Außerdem bleibt hier die Frage offen, ob Veränderungen von Neurotrophinkonzentrationen im Serum als primär-kausal oder sekundär-reaktiv angesehen werden können.

Tierversuche zeigen eine zentrale Regulation von Neurotrophinen durch verschiedene psychopharmakologischen Behandlungen sowie Veränderungen der Neurotrophinkonzentrationen in diversen Hirnregionen bei Tiermodellen psychiatrischer Erkrankungen. Ob diese Erhöhung von Neurotrophinen beim Tier durch psychopharmakologische Behandlungen auf eine verbesserte Plastizität, kognitive Leistungsfähigkeit oder verminderte Depressivität schließen lassen, und diese Befunde zudem auf den Menschen übertragbar sind, bleibt sicher in klinischen Studien zu überprüfen.

Genetische Assoziationsstudien konnten Neurotrophinpolymorphismen mit bestimmten psychiatrischen Krankheitsbildern verknüpfen. In diesen Studien wurde gezeigt, dass Neurotrophinpolymorphismen Untergruppen von Probanden erklären, die auf bestimmte Psychopharmaka respondieren (Schizophrenie) oder eine erhöhte Vulnerabilität für eine bestimmte Erkrankung aufweisen (Depression).

Zusammenfassend bilden Neurotrophine einen hochrelevanten Beitrag zur Beantwortung der Frage nach pathogenetischen Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen und der Wirkungsweise psychopharmakologischer Therapien.