

# **1 Einleitung**

## **1.1 Allgemeine Aspekte affektiver Störungen**

Affektive Störungen sind die häufigsten Erkrankungen des psychiatrischen Formenkreises. Diese Störungen beinhalten hauptsächlich Änderungen der Stimmung, Aktivität und Affektivität entweder zur Depression oder zur Manie hin. Affektive Störungen können nach den Polaritätsverlaufskriterien in eine unipolare oder eine bipolare Verlaufsform eingeteilt werden; einzelne Episoden können von rezidivierenden Verläufen unterschieden werden. Nach der „International Classification of Diseases“ (ICD-10, 1998) werden einzelne manische Episoden, bipolar-affektive Störungen, einzelne depressive Episoden, rezidivierende depressive Störungen sowie anhaltende affektive Störungen, wie z.B. die Dysthymie, klassifiziert. Die Differenzierung der Erscheinungsbilder erfolgt somit nach Schweregrad, Mindestdauer, Polarität und Rückfälligkeit. Dieser Unterscheidung folgt neben der ICD-10 auch das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen der American Psychiatric Association (DSM-IV, 1994). Ich möchte im Folgenden näher auf das Krankheitsbild der bipolar-affektiven Störung eingehen.

### **1.1.1 Das Krankheitsbild der bipolar-affektiven Störung**

Bereits im Jahr 1899 hat der Heidelberger Professor für Psychiatrie Emil Kraepelin den Begriff des „manisch-depressiven Irreseins“ geprägt. Ihm gelang es erstmals diese Erkrankung von der „Dementia praecox“, später als Schizophrenie bezeichnet, abzugrenzen. Das versetzte Auftreten von gehobener und gesenkter Stimmung, der remittierende und rezidivierende Verlauf sowie die benigne Prognose ließen ihn damals diese Differenzierung treffen (Goodwin und Jamison, 1990). Diese Kriterien stellen auch heute eine wichtige Grundlage für die Einordnung und Abgrenzung dieser Erkrankung dar.

Die bipolar-affektive Störung, oder auch manisch-depressive Erkrankung, ist eine schwere Krankheit, deren Erstmanifestation oft zwischen dem 15. und 24. Lebensjahr liegt. Meist vergehen weitere 5-10 Jahre bevor eine klinische Diagnose gestellt wird bzw. eine erste Behandlung erfolgt. Treten die Symptome in einem höheren Lebensalter auf, sind andere, besonders neurologische oder endokrinologische Erkrankungen auszuschließen (Müller-Oerlinghausen et al., 2002). Im Gegensatz zur Major Depression treten bipolare Störungen bei

beiden Geschlechtern gleich häufig auf (Major Depression Frauen : Männern = 2 : 1). Die Lebenszeitprävalenz in der Allgemeinbevölkerung, d.h. die Wahrscheinlichkeit im Laufe seines Lebens an einer bipolaren Störung zu erkranken, beträgt für die Bipolar-I-Störung 0,4 bis 1,6 % und für die Bipolar-II-Störung 0,5 % (DSM-IV, 1994). Die manisch-depressive Erkrankung ist mit einer hohen Rezidivrate verbunden, d.h. mehr als 90 % aller Patienten, die während ihres Lebens eine einzige manische Episode erleiden, durchleben weitere Phasen (Solomon et al., 1995; DSM-IV, 1994). Im Laufe des Lebens scheinen die Episoden der Krankheit in kürzeren Abständen zu folgen und schwerer zu verlaufen. Bei etwa 5-15 % aller Betroffenen treten während eines Zeitraumes von 12 Monaten 4 oder mehr Phasen auf. Dieser Verlauf wird als „Rapid Cycling“ bezeichnet und geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. Die Mortalitätsrate ist ebenfalls 2-3fach höher als in der Allgemeinbevölkerung; 10 bis 20 % aller an einer bipolaren Störung Erkrankten begehen Suizid, 25 bis 50 % unternehmen mindestens einen Selbstmordversuch in ihrem Leben (Jamison, 2000). Ein weiterer erschwerender Faktor ist das häufige simultane Auftreten weiterer psychiatrischer Erkrankungen. Die bedeutendsten Komorbiditäten hierbei sind die Angststörungen sowie der Substanzmittelmissbrauch (Suppes et al., 2000).

### **1.1.2 Die Symptomatik der bipolar-affektiven Störung**

Nach dem DSM-IV werden die Bipolar-I-Störung (BPD-I) und die Bipolar-II-Störung (BPD-II) differenziert, wobei die BPD-I durch das Vollbild einer Manie und das Auftreten mindestens einer depressiven Phase in der Krankheitsgeschichte gekennzeichnet ist. Bei Vorliegen einer BPD-II sind neben dem Vollbild einer Depression nur einzelne hypomane Episoden zu finden. Im Krankheitsverlauf können auch die im Folgenden beschriebenen Symptome gleichzeitig auftreten, was dem Vorliegen einer gemischten Episode entspricht.

Sowohl die Depression als auch die Manie sind im Wesentlichen durch Störungen in den Bereichen Antrieb, Affektivität, Befindlichkeit, Denken und Biorhythmen gekennzeichnet.

Die Leitsymptome einer Depression sind depressive Verstimmung, Antriebsminderung, Interessenverlust, sowie Freudlosigkeit (DSM-IV, 1994). Der Eingriff in die Biorhythmik zeigt sich besonders anhand auftretender Schlafstörungen. Nach einem regelhaft guten Einschlafen sind das häufige nächtliche Erwachen sowie das Früherwachen diktierend. Damit in engem

Zusammenhang stehend zeigt die depressive Verstimmung ausgeprägte Tagesschwankungen: Am frühen Morgen ist die Symptomatik am stärksten ausgeprägt, im Laufe des Tages bessert sich das Befinden und kann am Abend ein nahezu normales Niveau erreichen. Das Denken des Depressiven ist formal- bei schwerer Ausprägung auch inhaltlich- gestört. Meist zeigt sich eine Denkverlangsamung bis hin zur Denkhemmung, Einengung und Grübeln. Gefühle der Wertlosigkeit und Schuld sind ebenfalls sehr typisch. Bei besonders schwerer Ausprägung kann es zum depressiven Wahn kommen, wobei Schuldwahn, hypochondrischer Wahn und Verarmungswahn vorherrschen (Felber, 2003). Zu diesen Beschwerden kommen häufig vegetative und somatische Störungen. Nahezu immer besteht ein Appetitmangel mit daraus folgendem Gewichtsverlust. Auch die Sexualfunktion ist beeinträchtigt, die Patienten leiden unter Libidoverlust, Potenzstörungen bis hin zum Sistieren der Menstruation. Hinzu kommen diffuse Schmerzen, Schwitzen und auch Verdauungsstörungen. Die Gesamtheit der Symptome muss mindestens über einen Zeitraum von zwei aufeinander folgenden Wochen an fast jedem Tag bestehen, um von einer depressiven Episode zu sprechen (DSM-IV, 1994).

Die Leitsymptome einer manischen Phase sind eine euphorische, gehobene Stimmung, Hyperaktivität, Rededrang sowie ein übersteigertes Selbstwertgefühl bis hin zu deutlichen Größenideen. Die abnorm gehobene Stimmung kann rasch in Reizbarkeit übergehen; häufig wird eine Affektlabilität mit Schwankungen zwischen Euphorie und negativer Erregtheit beobachtet. Die übersteigerte Aktivität umfasst meist ein übermäßiges Planen zahlreicher Unternehmungen mit dem gleichzeitigen Beginn verschiedener neuer Projekte, die nicht vollendet werden können. Manische Patienten beschäftigen sich gern mit Tätigkeiten, die eine negative Konsequenz voraussehen lassen. Infolge dieser verminderten Realitätswahrnehmung kommt es oft zu unbedachtem und riskantem Verhalten, wie dem Erwerb unnötiger und überteuerter Dinge ohne Besitz des benötigten Geldes. Psychomotorische Unruhe und Rastlosigkeit mit ständigem Umherlaufen sind ebenfalls typisch. Diese gesteigerte Aktivität lässt sich bis in den Bereich des Denkens und Redens verfolgen, was sich in Gedankenrasen und Rededrang äußert. Das übersteigerte Selbstwertgefühl, das von erhöhtem Selbstvertrauen über Selbstüberschätzung bis hin zu ausgeprägten Größenideen reichen kann, kann gelegentlich auch Wahncharakter annehmen. Im Gegensatz zu einer depressiven Phase zeigt sich ein stark vermindertes Schlafbedürfnis mit Früherwachen, wobei sich die Patienten am nächsten Morgen ausgeschlafen und voller Energie fühlen.

Diese Symptome müssen über einen Zeitraum von mindestens einer Woche bestehen, um die Diagnose einer manischen Episode stellen zu können. Des Weiteren muss eine schwere

Ausprägung vorliegen, die den Patienten beruflich und sozial dermaßen einschränkt, dass er seinen bisherigen Verpflichtungen nicht nachkommen kann (DSM-IV, 1994). Eine leichtere Ausprägung der Symptome mit einer meist fehlenden Krankheitseinsicht erfüllt eher die Kriterien einer Hypomanie.

## **1.2 Lithium**

### **1.2.1 Allgemeine Informationen über Lithium**

Das 1817 vom schwedischen Chemiker Arfvedson entdeckte Element Lithium ist das leichteste Alkalimetall mit einer relativen Atommasse von 6,94. Es tritt in der Natur gewöhnlich nur chemisch gebunden auf und kommt natürlicherweise im Boden in äußerst geringen Konzentrationen vor. Daneben findet man es als Spurenelement in Getreide, in verschiedenen Gemüsesorten sowie Fleisch und Molkereiprodukten (Schrauzer, 2002). Die täglich über die Nahrung zugeführten Lithiummengen variieren mit den unterschiedlichen Ernährungs- und Trinkgewohnheiten und liegen in Amerika in einem Bereich von 650 bis 3100 µg pro Tag. Im menschlichen Körper kommt Lithium unter anderem im Gehirn, in den Nieren sowie in den Haaren vor, im Serum variiert die Konzentration zwischen 7 und 28 µg/L (Schrauzer, 2002). In zahlreichen tierexperimentellen Studien ließen sich Hinweise auf eine essentielle Funktion des Lithiums finden (Patt et al., 1978; Klemfuss und Schrauzer, 1995).

### **1.2.2 Lithium als Phasenprophylaktikum**

Obwohl Lithium bereits Anfang des 19. Jahrhunderts entdeckt wurde, dauerte es weitere 130 Jahre bis seine herausragende Rolle auf dem Gebiet der Psychiatrie erkannt wurde. Im Jahre 1949 berichtete der australische Psychiater John Cade von der spezifischen therapeutischen Wirkung von Lithium bei 10 manischen Patienten. Bereits vorher hatte er in tierexperimentellen Studien mit Meerschweinchen bewiesen, dass das Element einen beruhigenden, sedierenden Effekt aufweist (Pilcher, 2003). Zahlreiche, in den darauf folgenden Jahren durchgeführte Studien untersuchten und bewiesen die durch Cade aufgestellte These. Dabei wurde beobachtet, dass weitere Episoden, sowohl manische als auch depressive, nicht auftraten (Hartigan, 1963; Baastrup, 1964). In mehreren kontrollierten unter Doppelblindbedingungen durchgeführten

Studien wurde die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Lithium im Vergleich zu Placebo bzw. zu keiner Medikation bei unipolaren und bipolaren affektiven Störungen untersucht (Baastrup et al., 1970; Dunner et al., 1976). Es konnte gezeigt werden, dass unter Lithiumbehandlung die Rezidivrate deutlich geringer war als in der mit Placebo behandelten bzw. unbehandelten Gruppe. Neuere Daten einer großen Placebo-kontrollierten Studie unterstreichen dieses Ergebnis (Bowden et al., 2003).

Lithiumsalze sind die effektivsten und wirksamsten vorbeugenden Medikamente zur Behandlung einer affektiven Störung. Die Ansprechraten, die in zahlreichen Studien in den 60er und 70er Jahren beobachtet wurden, variieren zwischen 70 bis 80 % (Müller-Oerlinghausen, 2002). Die Indikation für den Beginn einer Lithiumprophylaxe wird festgelegten Kriterien folgend wiedergegeben: Eine strenge Indikation wird bei Auftreten einer 2. unipolaren Phase innerhalb von 5 Jahren oder einer 2. Episode einer bipolaren Störung innerhalb von 4 Jahren gestellt. Eine vereinfachte Indikationsstellung stellt das Auftreten einer 2. Phase innerhalb von 2 Jahren bzw. einer 3. Episode innerhalb von 5 Jahren dar. Während der Gravidität sollte das Medikament nicht eingesetzt werden (Felber, 2003).

Lithium ist eine potentiell toxische Substanz mit einer sehr engen therapeutischen Breite. Die Einstellung auf Lithium sollte deshalb langsam innerhalb von 4 bis 8 Wochen erfolgen, um den angestrebten Serum-Lithiumspiegel von 0,5 bis 1,0 mmol/l zu erreichen. Ein Unterschreiten dieses Wertes ist mit einem Verlust der Wirksamkeit assoziiert, ein Überschreiten kann zu verstärktem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen führen. Diese beinhalten eine Gewichtszunahme, einen feinschlägigen Fingertremor, die Entwicklung einer Struma, Nierenschädigungen sowie in seltenen Fällen das Auftreten eines Diabetes insipidus.

Ein abruptes Absetzen des Medikamentes führt zu einem schnelleren Einsetzen eines Rezidivs, wohingegen ein langsames Ausschleichen die Rückfallrate senkt (Baldessarini et al., 1999).

Wie bereits zuvor erwähnt (siehe 1.1.1.), ist die BPD mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert, welche größtenteils durch Suizid verursacht wird. Zahlreiche Studien konnten aufzeigen, dass die Mortalität manisch-depressiver Patienten mit einer Lithiumprophylaxe niedriger ist als bei unbehandelten bzw. nicht mit Lithium behandelten Patienten. Die Mortalitätsrate ist sogar mit der in der Allgemeinbevölkerung üblichen Rate vergleichbar (Müller-Oerlinghausen et al., 1992; Ahrens et al., 1995). Tondo et al. (2001) konnten in einer Meta-Analyse von 22 Studien und

5647 Patienten zeigen, dass die Suizidrate innerhalb der Lithium einnehmenden Patienten um 82% niedriger lag.

Obwohl die Effektivität anderer für die Behandlung bipolar-affektiver Störungen zugelassener Medikamente wie z.B. des Antikonvulsivums Carbamazepin beschrieben wurde (Kleindienst und Greil, 2002), bleibt Lithium bis heute das Mittel der ersten Wahl in der Langzeitprophylaxe klassischer manisch-depressiver Erkrankungen.

### **1.2.3 Lithium und Neurogenese sowie Neuroprotektion**

Die Wirkungsweise der Lithiumsalze bei manisch-depressiven Erkrankungen wird seit der Entdeckung des Medikamentes untersucht. Zahlreiche Effekte des Lithiums wurden beschrieben. Frühere Studien fokussierten die Modulation präsynaptischer Vorgänge durch dieses Ion. Diese beinhalteten die Synthese, die Freisetzung sowie die Wiederaufnahme bestimmter Neurotransmitter: Lithium reduziert die exzitatorische glutamaterge Neurotransmission sowie die dopaminerge Aktivität, erhöht die cholinerge Aktivität sowie die Aktivität des inhibitorischen Neurotransmitters GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) (Jope, 1999). Neuere Studien weisen auf eine Beeinflussung des serotonergen Systems durch Lithiumsalze hin (Carli und Reader, 1997). Lithium stellt somit das Gleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer sowie katecholaminerger und cholinergere Aktivität her. In den folgenden Jahren wurden postsynaptische Mechanismen wie die Regulation der Signaltransduktion sowie die Genexpression analysiert und Effekte des Lithium auf diesen Gebieten aufgezeigt (Jope, 1999).

Zahlreiche morphometrische Studien bei Patienten mit affektiven Störungen demonstrieren strukturelle Abnormalitäten in umschriebenen Bereichen des menschlichen Gehirns. So zeigen sich unter anderem eine Vergrößerung des dritten Ventrikels und der Seitenventrikel, eine Volumenabnahme der grauen Substanz in Teilen des präfrontalen Kortex (Drevets et al., 1997) als auch eine Atrophie des Hippocampus bei Major Depression sowie BPD (Sheline et al., 1996, 1999; Swayze et al., 1992). Eine reduzierte Neuronen- und Gliazell-dichte sowie eine Atrophie der Neuronenzellkörper, wie sie in postmortem Studien bewiesen wurden (Ongur et al., 1998; Benes et al., 1998; Cotter et al., 2002), deuten ebenfalls auf strukturelle Veränderungen hin. Diese Aussagen unterstreichen eine Beeinträchtigung der Neuroplastizität sowie des

strukturellen Aufbaus im Zusammenhang mit der Pathophysiologie affektiver Störungen. Der Begriff „Neuroplastizität“ umfasst verschiedene Prozesse von vitaler Bedeutung, wie z.B. Änderungen in der dendritischen Funktion, Langzeit-Potenzierung, axonale Aussprossung, Neuritenwachstum und sogar Neurogenese (Manji et al., 2003). Somit könnte die Wirkungsweise bestimmter Antidepressiva und „Mood-Stabilizer“ wie Lithium nicht nur über ihre Wirkung auf Neurotransmitterebene sondern auch über ihre Effekte auf die Regulation der Neuroplastizität, Neuroprotektion und auch Neurogenese erklärt werden.

Lange Zeit wurde angenommen, dass eine Genese neuer Neuronen im Gehirn eines erwachsenen Menschen nicht möglich ist. Obwohl die Produktion neuer Nervenzellen bereits in den 60er und 80er Jahren in einigen tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden konnte (Altman und Das, 1967; Goldman und Nottebohm, 1983), dauerte es weitere Jahre bis dieser Umstand auch im humanen Gehirn aufgezeigt wurde. Eriksson et al. konnten 1998 an fünf verstorbenen krebserkrankten Patienten, die vor ihrem Tod zur Überwachung des Tumorwachstums Bromodeoxyuridin (BrdU) injiziert bekamen, zeigen, dass eine Proliferation und Differenzierung von Stammzellen im menschlichen Gehirn stattfindet. BrdU, ein Thymidinanalogon, wird in sich teilenden Zellen in die DNA eingebaut und dient somit als Marker des Zellwachstums (Kempermann und Gage, 1999). Die Stammzellen, durch deren Teilung neue Neurone entstehen, befinden sich im Hippocampus, im Bereich des olfaktorischen Systems, im Striatum, im Septum sowie im Rückenmark, wobei nur die Zellen im Hippocampus sowie im olfaktorischen System eine Rolle bei der Neurogenese des Adulten zu spielen scheinen. Die Stammzellen des Hippocampus befinden sich an der Grenze zwischen Gyrus dentatus und Hilus, der subgranulären Zone. Diese Zellen teilen sich kontinuierlich, wobei zahlreiche sofort nach der Produktion absterben. Die überlebenden Zellen migrieren in die Körnerzellschicht und differenzieren sich in Körnerzellen (Kempermann und Gage, 1999), die funktionell in den hippocampalen Schaltkreis integriert werden. Die Anzahl der neu generierten Neurone ist im Vergleich zur existierenden Zahl sehr gering: 1000-3000 neue Neurone pro Tag im Vergleich zu 1-2 Millionen existierenden Nervenzellen in der Körnerzellschicht (Jacobs, 2002).

Die Neurogenese, die nach der Definition von Kempermann und Gage (1999) aus einer Reihe von Ereignissen (Proliferation, Differenzierung, Überleben) besteht, die im Erscheinen eines neuen Neurons münden, wird von zahlreichen Einflussfaktoren reguliert. Zu den negativen Regulatoren gehören Glucocorticoide, stressvolles Erleben, eine Erhöhung des Glutamats mit damit verbundenem erhöhten exzitatorischen Input sowie eine Deprivation (Jacobs, 2002). Demgegenüber führen Östrogene, eine Vielschichtigkeit der Umwelt sowie Lernen und einige

Medikamente wie Haloperidol und Lithium zu einer Zunahme der Neurogenese (Jacobs, 2002; Chen et al., 2000).

Chen et al. (2000) konnten zeigen, dass eine 14-tägige Behandlung mit einer therapeutischen Lithiumdosis bei Mäusen zu einem 25 %igen Anstieg von BrdU-gelabelten Zellen im Gyrus dentatus des Hippocampus führte. Der Phänotyp dieser Zellen wurde mithilfe des neuronalen Markers NeuN bestimmt. Etwa ein Drittel der neu generierten Zellen exprimierten sowohl BrdU als auch NeuN, was somit auf die Entstehung eines neuen Neurons hinweist.

Eine weitere Studie, die den Einfluss von Lithium auf die Neurogenese untersuchte, beschäftigte sich mit der Wirkung dieses Elementes auf cerebelläre Körnerzellen und zerebrale kortikale Zellen von Ratten *in vitro*. Hierbei führte eine chronische Gabe von Lithium ebenfalls zu einer Zunahme von BrdU-markierten Zellen. Diese Zellen, die nach Zugabe eines Antikörpers gegen Nestin, einem Neuroblastzellmarker, doppelt-markiert waren, wurden somit als noch undifferenzierte sowie neu-differenzierte neuronale Zellen identifiziert (Hashimoto et al., 2003).

Lithium beeinflusst nicht nur die Neurogenese sondern auch die Neuroprotektion. In zahlreichen neueren Studien wurde demonstriert, dass eine chronische Lithiumgabe zu einer Zunahme des cytoprotektiven B-Cell-Lymphoma Proteins 2 (bcl-2) in Frontalkortex, Hippocampus und Striatum des Rattenhirns sowie in Zellkulturen führt (Chen und Chuang, 1999; Chen et al., 1999; Manji et al., 2000). Bcl-2 hat antiapoptotische und antinekrotische Eigenschaften. Eine Überexpression dieses Proteins schützt *in vitro* vor zahlreichen Schädigungen, wie Wachstumsfaktorentzug, Zellzerstörung durch Glucocorticoide und ionisierende Strahlung (Adams und Cory, 1998). *In vivo* wurde gezeigt, dass bcl-2 den Untergang von Motorneuronen nach Axotomie des N. facialis sowie des N. ischiadicus verhindert. Neurone, die eine ischämische Läsion oder eine traumatische Hirnverletzung aufweisen, zeigen eine Upregulation von bcl-2 (Moore et al., 2000). Des Weiteren fördert bcl-2 die Regeneration von Axonen im ZNS von Säugetieren (Chen et al., 1997), erhöht das Neuritenwachstum (Oh et al., 1996) und die axonale Wachstumsrate (Hilton et al., 1997), was auf seine neurotrophen Effekte hinweist.

Die protektiven Effekte von Lithium selbst wurden in mehreren *in vivo* und *in vitro* Studien nachgewiesen. Lithium schützt Zellkulturen z.B. vor Glutamat- und N-Methyl-D-Aspartat-induziertem Zelltod (Nonaka et al., 1998), vor  $\beta$ -Amyloid-induziertem Zelluntergang (Alvarez et al., 1999) und vor Nerve-Growth-Factor (NGF)-Deprivation (Volonte und Rukenstein, 1993). An einem Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass eine chronische Lithiumgabe einem



Verschluss der mittleren Zerebralarterien vorbeugte und nicht nur die Infarktgröße sondern auch die neurologischen Defizite minimierte (Nonaka und Chuang, 1998).

Moore et al. (2000a) beobachteten bei bipolaren Patienten nach 28-tägiger Lithiummedikation einen Anstieg von N-Acetyl-Aspartat (NAA) in verschiedenen Hirnregionen, u.a. im Temporal- und Frontallappen. NAA gilt als Marker für neuronale Viabilität und Funktion. Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete von einer Volumenzunahme der grauen Substanz nach 4-wöchiger Lithiumtherapie bei Patienten mit BPD (Moore et al., 2000b). Sassi et al. (2002) konnten diese Volumenzunahme der grauen Substanz unter Lithiummedikation verifizieren. Diese Zunahme ist somit vermutlich auf die neurotrophen Effekte des Lithiums zurückzuführen.

Weitere wichtige regulatorische Elemente für die Differenzierung, das Überleben und die Funktion von Neuronen stellen die sogenannten Neurotrophine dar. Zu dieser Familie gehören zahlreiche Faktoren, wie z.B. Nerve-Growth-Factor (NGF), Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDNF) und Neurotrophin 3 (NT 3). Eine Verminderung dieser Faktoren könnte somit zu einer Beeinträchtigung der neuronalen Viabilität führen (Manji et al., 2003).

An einem Rattenmodell (Fukumoto et al., 2003) sowie an zerebralen kortikalen Neuronen von Ratten (Hashimoto et al., 2002) konnte gezeigt werden, dass Lithium zu einem BDNF-Anstieg führen kann. Letztere Studie hob dabei die schützenden Effekte sowohl von Lithium als auch von BDNF vor der Glutamat-Exzitotoxizität hervor. Diese Daten weisen somit auf die neuroprotektiven Effekte des Lithiums durch den Einfluss auf neurotrophe Faktoren hin.

Ein weiterer Mechanismus, über den Lithium seine protektiven Effekte vermittelt, ist die Inhibition des Enzyms Glycogen-Synthase-Kinase-3 (GSK-3). Dieses Enzym ist an der Regulation der Phosphorylierung des Mikrotubulus-assoziierten Proteins tau beteiligt. Eine Hyperphosphorylierung dieses Proteins führt zu einer Destabilisierung von Mikrotubuli und somit zu Zelluntergang (Alvarez et al., 2002). Des Weiteren führt Lithium über eine Inhibition der GSK-3 zu einer Hemmung der Synthese des Peptids  $\beta$ -Amyloid (Phiel et al., 2003). Beide Aspekte, sowohl die  $\beta$ -Amyloid-Entstehung als auch die tau-Hyperphosphorylierung, spielen bei der Ätiopathogenese der Demenz vom Alzheimer-Typ eine große Rolle.

Zusammenfassend kann man behaupten, dass die Hemmung der GSK-3, die Zunahme von BDNF, bcl-2 und NAA sowie die Volumenzunahme der grauen Substanz durch Lithium auf die neurotrophen sowie neuroprotektiven Eigenschaften dieses Medikamentes deuten. Der Nachweis einer gesteigerten Neurogenese suggeriert ebenfalls, dass einige der langfristigen Effekte des Lithiums durch Neurotrophie vermittelt werden.

### 1.3 Die Rolle des glutamatergen Systems bei der Entstehung affektiver Störungen

In den letzten Jahren wird neben dem serotonergen und katecholaminergen System auch dem glutamatergen System eine zunehmende Rolle in der Pathophysiologie affektiver Störungen zugeschrieben.

Der Neurotransmitter Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Transmitter im menschlichen Gehirn. Er ist unter anderem an der Vermittlung von Sinneswahrnehmungen und auch an Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis beteiligt. Des Weiteren gilt Glutamat als wichtige Vorstufe bei der Synthese des inhibitorischen Neurotransmitters GABA. Mehr als die Hälfte aller Neurone produziert Glutamat (Holden, 2003). Neurone, die Glutamat enthalten, werden sowohl im Kortex als auch in zahlreichen subkortikalen Bereichen, wie z.B. im Hippocampus, Nucleus caudatus, Thalamus und auch im Cerebellum, gefunden (Rajkowska, 2000a).

Es werden ionotrope und metabotrope Glutamatrezeptoren differenziert. Erstere beinhalten N-methyl-D-Aspartat (NMDA)-, Kainat- sowie  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA)-Rezeptoren (Paul und Skolnick, 2003).

Sowohl das glutamaterge als auch das GABAerge System sind während des Auftretens einer depressiven Störung beeinträchtigt (Sanacora et al., 2003).

Zahlreiche Studien untersuchten den Glutamatgehalt bei Auftreten einer affektiven Erkrankung. So konnten u.a. Kim et al. (1982), Altamura et al. (1993) sowie Mauri et al. (1998) von erhöhten Glutamatspiegeln im Plasma depressiver Patienten berichteten. Magnetresonanztomographische (MRS) Daten führten zu widersprüchlichen Aussagen. Einige Studien demonstrierten einen verminderten Glx (Glutamat + Glutamin + GABA)-Gehalt in verschiedenen Regionen des Gehirns depressiver Patienten (Auer et al., 2000; Pfeleiderer et al., 2003; Michael et al., 2003b). Michael et al. (2003) konnten in ihrer Studie aber keine Verminderung bei bipolar-depressiven Patienten aufzeigen. Castillo et al. (2000) berichteten sogar von einer Erhöhung des Glx-Levels im Frontallappen sowie in Basalganglien bipolar-depressiver Kinder im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dager et al. (2004) ermittelten ebenfalls einen erhöhten Glx-Gehalt der grauen Substanz bei unmedizierten bipolar-affektiv erkrankten Patienten. Michael et al. (2003a) untersuchten Patienten während einer manischen Phase ihrer Erkrankung und demonstrierten einen erhöhten Glx-Level im linken DLPFC.

Der Neurotransmitter GABA ist im Plasma und im Liquor depressiver Patienten vermindert (Petty et al., 1995). Auch mithilfe der MRS konnten verminderte GABA- Konzentrationen im okzipitalen Kortex nachgewiesen werden (Sanacora et al., 1999).

An der Regulation des glutamatergen Systems sind u.a. Gliazellen beteiligt. Die Glia trägt Glutamattransporter, die für die Wiederaufnahme des Transmitters aus dem synaptischen Spalt verantwortlich sind. Eine Dysfunktion bzw. ein Defizit an Glia während affektiver Erkrankungen, wie schon in zahlreichen postmortem Studien beschrieben wurde (Ongur et al., 1998; Rajkowska et al., 1999; Rajkowska, 2000b), führt somit zu einer Dysregulation des glutamatergen Systems bzw. zu einer toxisch wirkenden Akkumulation synaptischen Glutamats. Des Weiteren vermitteln Gliazellen einen wichtigen Schritt bei der Synthese von GABA. Eine gliale Dysfunktion resultiert somit in einem verminderten Glutamat/Glutamin-Flux, was in einer verminderten Bereitstellung von Glutamin für die GABA-Synthese mündet (Sanacora et al., 2003).

Bereits in tierexperimentellen Studien konnte eine antidepressive Wirkung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten aufgezeigt werden (Trullas und Skolnick, 1990). Eine Gabe von NMDA-Antagonisten, wie z.B. Ketamin, führte bei Patienten ebenfalls zur Minderung einer depressiven Symptomatik (Berman et al., 2000). Dieser Mechanismus könnte in einer Abnahme der erhöhten NMDA-Aktivität infolge vermehrter Glutamat-Konzentration begründet sein.

Aus den hier aufgezeigten Beobachtungen lässt sich eine Beeinträchtigung des glutamatergen Systems während einer affektiven Erkrankung schlussfolgern.

## **1.4 Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System**

### **1.4.1 Physiologische Grundlagen**

Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HHN-System) reguliert die Produktion und Sekretion von Cortisol und somit die Reaktion des Körpers auf bestimmte Umwelt- sowie endogene Stressstimuli. Die Freisetzung des Nebennierenrindenhormons Cortisol wird durch die Wirkung des Peptidhormons Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) stimuliert. Dessen Synthese im Hypophysenvorderlappen sowie seine Ausschüttung wird durch Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) des Hypothalamus gesteuert.

Zahlreiche afferente Impulse aus verschiedenen intra- und extrahypothalamischen Gehirnregionen, wie z.B. aus dem Corpus amygdaloideum, dem Locus coeruleus, dem zerebralen Kortex und Hippocampus führen zu komplexen Reaktionen des HHN-Systems auf

bestimmte Stresstimuli (Barden et al., 1995). CRH, und auch Arginin-Vasopressin (AVP), werden von Neuronen des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gebildet und sezerniert. Die Axone dieser Neurone enden an Kapillaren, die in der Eminentia mediana bzw. im Hypophysenstiel einen Gefäßplexus bilden. Die in der Eminentia mediana freigesetzten Hormone werden vom Blut aufgenommen und auf diesem Wege zum Hypophysenvorderlappen transportiert, wo sie nach erneuter Kapillarisation der Gefäße freigesetzt werden. Im Hypophysenvorderlappen wird als Antwort auf diesen Stimulus ein höhermolekularer Präkursor, das Proopiomelanocortin (POMC), synthetisiert (Stokes et al., 1988). Aus diesem entstehen nach enzymatischer Abspaltung neben ACTH auch  $\beta$ -Endorphine sowie das Melanozytenstimulierende Hormon (MSH). ACTH wird in die Blutbahn sezerniert und erreicht so die Nebennierenrinde, wo es in der Zona fasciculata zur Produktion und Sekretion von Cortisol, dem wichtigsten Glucocorticoid des Menschen, führt (Stokes et al., 1988). Über negative Rückkopplungsmechanismen bremst Cortisol auf verschiedenen Ebenen des HHN-Systems die eigene adrenale Sekretion. Von zentraler Bedeutung für die Regulation ist dabei das negative Feedback der Glucocorticoide auf der Ebene des Hippocampus, des Hypothalamus und der Hypophyse (Holsboer et al., 1992). Es werden drei verschiedene negative Rückkopplungsmechanismen differenziert: (1) der schnelle Feedback, (2) der intermediäre Feedback sowie (3) der langsame Feedback (Holsboer et al., 1992). Die schnelle Feedbackreaktion erfolgt innerhalb der ersten 10 Minuten und beinhaltet die Kontrolle von CRH und AVP durch die Eminentia mediana. Diese Reaktion erfolgt nach einem plötzlichen Anstieg des Glucocorticoidspiegels. Persistieren diese erhöhten Spiegel über eine Zeit von 60 bis 90 Minuten, tritt die intermediäre Rückkopplung in Kraft. Während dieser kommt es zur Inhibition der ACTH- und CRH- Freisetzung, jedoch nicht zur Synthesehemmung (Stokes et al., 1988). Der verzögerte Feedback (Beginn innerhalb einiger Stunden) wiederum erfolgt nach langer Exposition gegenüber moderaten oder hohen Glucocorticoidspiegeln. Hierbei kommt es zur unterdrückten CRH- und AVP-Genexpression im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus sowie zur Inhibition der POMC-Genexpression in den corticotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Diese Mechanismen werden über intrazelluläre Glucocorticoidrezeptoren vermittelt (Holsboer et al., 1992).

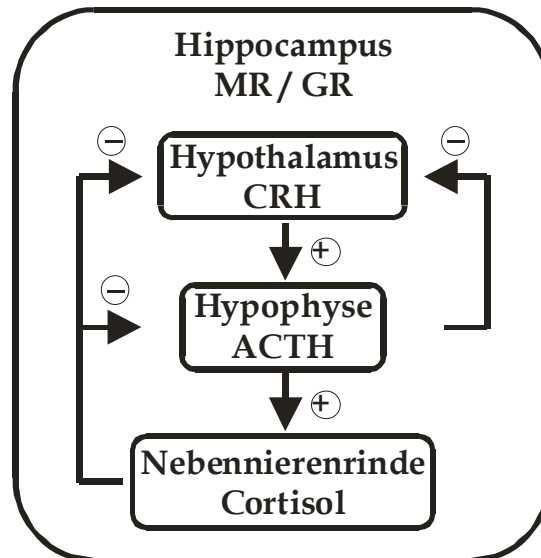


Abb. 1: Regulation des HHN-Systems

Es existieren zwei Typen von Glucocorticoidrezeptoren: Der Typ I oder Mineralocorticoid-Rezeptor (MR) und der Typ II oder Glucocorticoid-Rezeptor (GR). Beide weisen unterschiedliche Kapazitäten bzw. Affinitäten für Glucocorticoide auf. Die MR besitzen eine 6-10fach höhere Affinität und eine geringere Kapazität für Glucocorticoide als die GR. Die MR sind hauptsächlich in Neuronen des Hippocampus lokalisiert, wohingegen GR in allen Hirnregionen, auch dem Hippocampus, nachgewiesen werden können (de Kloet et al., 1998). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die MR überwiegend an der Regulation der basalen HHN-System-Aktivität und HHN-System-Reaktion auf Stress beteiligt sind (Ratka et al., 1989; Deuschle et al., 1998). Eine verminderte MR-Verfügbarkeit steigert Onset und Ausmaß der CRH- und AVP-Freisetzung (Heuser, 1998). Die MR-Besetzung mit dem Liganden variiert zwischen 70 und 90 %. Die GR dagegen scheinen stressinduzierte Glucocorticoidspitzen zu regulieren und für den negativen Feedbackmechanismus auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene des HHN-Systems verantwortlich zu sein (Reul et al., 1985; de Kloet et al., 1998). Die Besetzung der GR mit dem Liganden variiert zwischen 10 und 90 %, parallel der Glucocorticoidspiegel im Blut, mit 90 %-Besetzung bei Tagesmaxima (Holsboer et al., 1992). Das Ausmaß, in dem MR und GR besetzt sind, bestimmt die Aktivität der neurosekretorischen Zellen des Hypothalamus.

Die Hormonsekretion innerhalb des HHN-Systems wird durch drei Hauptmechanismen gesteuert: (1) die episodische, zirkadiane Freisetzung von CRH, ACTH und Cortisol, (2) die Aktivierung des HHN-Systems durch zahlreiche physische und psychische Stressoren sowie (3) die bereits oben aufgeführten Feedbackmechanismen (Stokes et al., 1991).

Die Nebennieren des Menschen sezernieren Cortisol episodenhaft, Ursache dafür ist eine ebenfalls episodische Ausschüttung von ACTH durch die Hypophyse. Der Plasma-Cortisolspiegel schwankt im Verlauf des Tages mit Maxima zwischen 06:00 Uhr und 08:00 Uhr morgens. Im weiteren Verlauf nimmt dieser Spiegel ab, so dass gegen Mitternacht Minima erreicht werden (Weitzman, 1976). Diese Schwankungen hängen nicht von den Schlafgewohnheiten ab. Bei Schlafumkehr erfolgt eine Änderung der Cortisolausschüttung erst nach 1-2 Wochen.

#### **1.4.2 Dysregulation des HHN-Systems bei affektiven Erkrankungen**

Eine Dysregulation bzw. eine Hyperaktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HHN-System) ist eine der häufigsten und reproduzierbarsten Beobachtungen bei affektiven Störungen. Bereits in den 50er und 60er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden erhöhte Cortisolspiegel bei depressiven Patienten beobachtet (Board et al., 1957; Doig et al., 1966). Auch die Einführung des Dexamethason-Suppressionstest (DST), ursprünglich als Screeningtest für den M. Cushing gedacht, hat zur Unterstreichung dieser Tatsache geführt. Der DST wird eingesetzt, um eine fehlende Inhibition des HHN-Systems und damit eine Dysregulation desselben nachzuweisen. Carroll berichtete zu Beginn der 80er Jahre von einer erhöhten Rate von Dexamethason-Nonsuppressoren bei Patienten mit „Melancholia“ (Carroll, 1982), er spricht von 20-45 % Nonsuppressoren in dieser Patientengruppe. Zahlreiche Studien, die die Dexamethason-Ansprechrates bei Patienten mit bipolaren Störungen (Bipolar disorder, BPD) untersuchten, fanden ebenfalls eine erhöhte Rate an Nonsuppressoren innerhalb dieser Patientengruppe (Evans and Nemeroff, 1983; Cassidy et al., 1998). Die Hypercortisolämie, die sich somit auch bei bipolaren Patienten zeigt, weist nicht darauf hin, ob sich der Patient zur Zeit der Messung in einer manischen, depressiven oder euthymen Phase seiner Erkrankung befindet (Cervantes et al., 2001).

Die sensitivste Methode, um eine Dysregulation des HHN-Systems zu diagnostizieren, kombiniert den DST mit dem CRH-Stimulationstest. Bei gesunden Kontrollpersonen verhindert eine Dexamethason-Vorbehandlung eine bedeutende ACTH- und Cortisol-Freisetzung nach zusätzlicher CRH-Applikation, wohingegen es bei depressiven Patienten zu einer gesteigerten Ausschüttung dieser beiden Hormone kommt (Heuser et al., 1994).

Eine zentrale Rolle bei der Dysregulation des HHN-Systems wird der vermehrten Sekretion von CRH im Hypothalamus bei Depressionen zugeschrieben (Galard et al., 2002). In postmortem Studien wurden eine erhöhte Anzahl von CRH-exprimierenden Neuronen und ein vermehrter CRH-mRNA-Gehalt im Nucleus paraventricularis depressiver Patienten festgestellt (Raadsheer et al., 1995). Während einer Depression finden sich ebenfalls, neben einer Hypercortisolämie, erhöhte Liquor-CRH-Konzentrationen (Nemeroff et al., 1984), welche infolge einer erfolgreichen antidepressiven Therapie mit Amitryptilin rückläufig sind (Heuser et al., 1998).

Eine Vielzahl präklinischer Studien hat zu der Annahme geführt, dass CRH nicht nur neuroendokrinologische Reaktionen auf Stressstimuli vermittelt, sondern auch verhaltensmodulatorische Effekte beeinflusst. So zeigte zentral-appliziertes CRH bei Labortieren ein verändertes Schlaf-, Appetenz-, Sexual- und Fressverhalten (Holsboer et al., 1992) ähnlich den Symptomen einer Depression.

Die erhöhten CRH-Konzentrationen in der cerebrospinalen Flüssigkeit sowie eine verminderte Antwort von ACTH auf appliziertes CRH (Holsboer, 2000) führen zur der Vermutung, dass eine Desensibilisierung der CRH-Rezeptoren der corticotrophen Zellen der Hypophyse sowie eine verminderte negative Rückkopplung von ACTH auf CRH ursächlich für den erhöhten Cortisolspiegel sind. Die anhaltende HHN-Hyperaktivität führt außerdem zu einer adrenocorticalen Hyperplasie, die die Zona fasciculata der Nebenniere hypersensibel auf ACTH reagieren lässt (Barden et al., 1995), was ebenfalls in einer Hypercortisolämie mündet. Deuschle et al. beobachteten bei depressiven Patienten eine Hypercortisolämie, deren Ursache einer erhöhten Frequenz der episodischen Hormonfreisetzung zugeschrieben wird und mutmaßten, dass eine veränderte MR- und GR-Kapazität bzw. Funktion ursächlich sei (Deuschle et al., 1997).

Dem Hippocampus wird eine wichtige Rolle bei der negativen Feedbackregulation des HHN-Systems zugeschrieben. Die Aktivität der hypothalamischen CRH-sezernierender Neurone steht unter koordinierender Kontrolle hippocampaler MR und GR. Erhöhte Plasma-Glucocorticoid-Konzentrationen während Stress führen zur Aktivierung von GR im Hippocampus, die diesen negativen Rückkopplungsmechanismus vermitteln. Beeinträchtigungen des Hippocampus reduzieren somit die inhibitorischen Effekte der Glucocorticoide (Höschl et al., 2001). Anhaltende Glucocorticoidgaben führten im Hippocampus von Ratten zu einer Abnahme von Glucocorticoidrezeptoren sowie zu einem Verlust hippocampaler Neurone, die diese Rezeptoren enthielten. Dieser Zustand hatte eine HHN-System-Disinhibition und somit eine –Hyperaktivität mit vermehrter ACTH- und Cortisolsekretion zur Folge (Sapolsky et al., 1985). Sapolsky

postulierte somit eine 'cascade hypothesis' der HHN-System-Disinhibition: Durch die Zerstörung von Corticoidrezeptoren und Zellen des Hippocampus durch einen exzessiv-erhöhten Corticoidspiegel kommt es zu einer weiteren HHN-System-Hyperaktivität, zu weiterer Glucocorticoidfreisetzung und Hippocampusschädigung, wie z.B. einer Atrophie dendritischer Prozesse besonders in den CA3-Neuronen (Wolkowitz und Reus, 1999). Des Weiteren führt eine Hypercortisolämie zu beeinträchtigter Neurogenese im hippocampalen Gyrus dentatus (Kempermann, 2002; Sapolsky, 2000). Colla et al. konnten zeigen, dass eine erhöhte Cortisol-Konzentration ebenfalls mit einer Abnahme des Hippocampusvolumens korreliert (Colla et al., eingereicht). Weitere Studien zeigten solche strukturellen und morphologischen Veränderungen im Sinne einer Hippocampusatrophie (Sheline et al., 1996; Sheline et al., 1999; Bremner et al., 2000).

Eine Normalisierung des HHN-Systems kann durch eine erfolgreiche antidepressive Therapie erreicht werden. In einem Tierexperiment behandelte man hypercorticosteronämische Ratten mit Amitryptilin oder Moclobemid. Beide Medikamente führten zu einer Zunahme hippocampaler MR und GR. Gleichzeitig kam es zu einer Abnahme des adrenalen Gewichtes, des stressinduzierten ACTH- und Corticosteronspiegels sowie des CRH- und POMC-mRNA-Gehaltes (Reul et al., 1993; Reul et al., 1994).

## **1.5 Das Gedächtnis**

Das Gedächtnis als Einheit von Aufnahme, Speicherung und Erinnerung von Informationen stellt ein wichtiges Netzwerk dar, das die Anpassung des Menschen an seine Umwelt unterstützt. In der Gedächtnisforschung werden Lernen und Behalten, je nach Erklärungsmodell, als Konditionierung bzw. als kognitiver Prozess bezeichnet. Die Konditionierung, sowohl klassisch als auch operant, mündet in ein Verhaltensgedächtnis, der kognitive Prozess führt zu einem Wissensgedächtnis.

Die Einteilung des Gedächtnisses lässt sich darüber hinaus aufgrund der Zeitspanne treffen, in der die Informationen abrufbereit vorliegen. Unterschieden werden hierbei Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis. Das Kurzzeitgedächtnis wiederum ist aus sensorischem und primärem Gedächtnis aufgebaut. Sensorische Reize werden für die Dauer von <1s im sensorischen Gedächtnis behalten, um dort verbal oder non-verbal für den Kurzzeitspeicher kodiert zu



werden; Vergessen beginnt sofort nach Aufnahme. Das primäre Gedächtnis nimmt verbal kodiertes Material vorübergehend auf, wobei die Kapazität deutlich kleiner als die des sensorischen Gedächtnisses ist. Es können maximal  $7 \pm 2$  Informationseinheiten gleichzeitig gespeichert werden. Die Dauer der Abrufbarkeit beträgt wenige Sekunden bis einige Minuten. Alle Informationen werden zeitlich geordnet gespeichert; Vergessen erfolgt durch Überschreiben mit neuer Information. Soll eine Langzeitspeicherung erfolgen, ist eine Übertragung der Inhalte in das Langzeitgedächtnis erforderlich. Dieses wird durch wiederholtes Üben durch Verbalisieren gewährleistet. Nicht-verbal kodierte Informationen werden direkt oder über einen Zwischenspeicher vom sensorischen in das sekundäre Gedächtnis übertragen. Diese Verfestigung von Gedächtnisinhalten wird Konsolidierung genannt. Das Langzeitgedächtnis wird durch sekundäres und tertiäres Gedächtnis charakterisiert. Dort abgelegte Informationen stehen auch nach längerer Zeit zur Erinnerung zur Verfügung. Die Dauer der Abrufbarkeit umfasst im sekundären Gedächtnis mit einigen Minuten bis Jahren sowie im tertiären Gedächtnis mit einer permanenten Abrufbarkeit eine deutlich längere Zeitspanne als im Kurzzeitgedächtnis. Der Zugriff auf gespeichertes Material aus dem sekundären Gedächtnis erfolgt dagegen etwas langsamer als der Abruf aus dem primären Gedächtnis. Vergessen von Informationen im sekundären Gedächtnis beruht auf Interferenzen des zu lernenden Materials. Dabei wird von proaktiver Hemmung gesprochen, wenn dieses Vergessen durch vorher Gelerntes erfolgt. Davon abzugrenzen ist die retroaktive Hemmung, die durch Störung der Einspeicherung von Informationen durch nachfolgend Gelerntes gekennzeichnet ist. Die Einspeicherung von Informationen in das tertiäre Gedächtnis als permanentem Informationsspeicher wird durch keinerlei Mechanismen der Interferenz gestört, ein Vergessen findet nicht statt (Birbaumer und Schmidt, 2000).

### **1.5.1 Der Aufbau des Langzeitgedächtnisses**

Wie bereits zuvor beschrieben, setzt sich das Langzeitgedächtnis aus sekundärem und tertiärem Gedächtnis zusammen. Neben dieser Untergliederung aufgrund der Dauer der Abrufbarkeit des gespeicherten Informationsgehaltes, kann eine weitere Differenzierung aufgrund der Art der Gedächtnisinhalte getroffen werden, wobei ein deklaratives und ein nondeklaratives Gedächtnis unterschieden werden (Squire et al., 1996). Das nondeklarative Gedächtnis, auch als implizites Gedächtnis bezeichnet, beinhaltet mehrere Lernmechanismen, wie z.B. nichtassoziatives Lernen,

klassische Konditionierung sowie das Erlernen von Fertigkeiten und Gewohnheiten (Birbaumer und Schmidt, 2000). Es enthält ebenfalls die Fähigkeit, aus früher erlebten Situationen und Begegnungen Erfahrungen und Erwartungen abzuleiten (Priming) (Milner et al., 1998). Somit umschreibt das implizite Gedächtnis die Gedächtnisformen, die einem unbewussten Zugang zugrunde liegen; es beinhaltet verinnerlichtes Wissen, das nicht ohne weiteres verbalisierbar ist. Das deklarative Gedächtnis, auch explizites Gedächtnis, hingegen gewährt einen bewussten Zugang zu Fakten und Ereignissen, die im menschlichen Gehirn gespeichert werden (Milner et al., 1998). Das explizite Gedächtnis kann in ein episodisches und ein semantisches Gedächtnis differenziert werden. Im episodischen Gedächtnis wird das Wissen über persönliche Ereignisse und Episoden gespeichert. Das semantische Gedächtnis dagegen beinhaltet allgemeines Faktenwissen über die Welt oder Kenntnisse über Wörter oder grammatische Regeln, die bewusst gelernt werden (Nadel und Moscovitch, 1997). Beide Unterarten des deklarativen Gedächtnisses, sowohl das episodische als auch das semantische, sind nicht als voneinander unabhängig zu betrachten. Sie sind sowohl inhaltlich als auch anatomisch miteinander verbunden. Beide sind auf die Integrität des medialen Temporallappens, einschließlich des Hippocampus, sowie angrenzender Strukturen angewiesen (Squire und Zola, 1998).

### **1.5.2 Die Rolle des Hippocampus bei der Gedächtnisbildung**

Das mediale Temporallappensystem als zentrale anatomische Struktur bei der Bildung des deklarativen Gedächtnisses, setzt sich aus der Hippocampusformation und den angrenzenden perirhinalen und parahippocampalen Cortices zusammen. Die Hippocampusformation selbst besteht aus dem eigentlichen Hippocampus, dem Gyrus dentatus, dem Subiculum sowie dem entorhinalen Kortex (Squire et al., 1996). Die Amygdala, als Teil des limbischen Systems, stellt keine Komponente des deklarativen Gedächtnisses dar, greift aber modulierend in deklarative Gedächtnisprozesse ein (Milner et al., 1998).

Der entorhinale Kortex als Teil der Hippocampusformation ist die Hauptquelle kortikaler Projektionen des Hippocampus. Der entorhinale Kortex selbst erhält zwei Drittel seiner Projektionen vom angrenzenden perirhinalen und parahippocampalen Kortex. Des Weiteren empfängt er Afferenzen vom Bulbus olfactorius, vom orbitofrontalen Kortex, dem Kortex insularis, dem Gyrus cinguli sowie dem Gyrus temporalis superior (Squire et al., 1996). Die parahippocampalen und perirhinalen Cortices erhalten ihre Afferenzen von nahezu allen

Assoziationsfeldern des Neokortex. Alle diese Verbindungen sind reziprok, d.h. dass der Hippocampus über den entorhinalen Kortex auch efferente Verbindungen zu den genannten Strukturen unterhält (Eichenbaum et al., 1996).

Die Rolle des Hippocampus bei der deklarativen Gedächtnisbildung wurde anhand von Tiermodellen und Studien mit unter Amnesie leidenden Patienten untersucht. Schädigungen dieser Region führen zu charakteristischen Ausfällen der deklarativen Gedächtnisleistung. Mishkin et al. (1982) sowie Zola-Morgan et al. (1985) konnten in Affenmodellen zeigen, dass die Zerstörung der hippocampalen Region zu spezifischen Beeinträchtigungen führte, die das Erkennen bestimmter Objekte sowie das Lösen verschiedener Gedächtnisaufgaben, die eine schnelle Aneignung und Speicherung erforderten, umfassten. Scoville und Milner beschrieben den Einzelfall des Patienten H.M., der sich zur Behandlung seiner Epilepsie einer bilateralen Entfernung der Hippocampi und der darüberliegenden Kortexschichten unterzog (Scoville und Milner, 1957). Nach dieser Entfernung erlitt er eine schwere anterograde Amnesie, die auch 30 Jahre nach der Operation unverändert fortbestand. Neues konnte nur bis zum Auftreten wiederum neuer Eindrücke behalten werden, Vergessen setzte dann sofort ein. Nach weiterer Untersuchung zeigte sich, dass das nondeklarative Gedächtnis nicht beeinträchtigt war. Damit wurde bewiesen, dass die deklarative Gedächtnisleistung von der Intaktheit des Hippocampus abhängt.

Einige Jahre später wurden zwei weitere amnestische Patienten beschrieben, die infolge eines bilateralen ischämischen Insultes, der auf die CA1-Region des Hippocampus begrenzt war, qualitativ ähnliche aber quantitativ leichtere Beeinträchtigungen als Patient H.M. zeigten (Zola-Morgan et al., 1986; Rempel-Clower et al., 1996). Diese unterschiedliche Beeinträchtigung gibt Hinweise darauf, dass nicht davon auszugehen ist, dass die einzelnen Komponenten des medialen Temporallappensystems äquivalente Rollen für die deklarative Gedächtnisfunktion übernehmen. Ein ausgedehnterer Schaden führt zu umfangreicheren Gedächtnisminderungen (Milner et al., 1998). Corkin et al. konnten 1997 mithilfe von Magnetresonanztomographie-Verfahren zeigen, dass die Schädigung des Patienten H.M. neben der Hippocampusregionen auch die perirhinalen und entorhinalen Cortices betraf (Corkin et al., 1997).

Der mediale Temporallappen wird für die Zeit des Lernens und für eine längere Zeitspanne danach benötigt. Der Hippocampus sowie benachbarte Strukturen haben die Aufgabe, deklarative Gedächtnisinhalte einzuspeichern bzw. zu konsolidieren. Man nimmt an, dass diese Strukturen die Konsolidierung von Informationen im Neokortex steuern, indem sie die multiplen,

topographisch getrennten kortikalen Repräsentationen verknüpfen und zu einem Gesamt des Gedächtnisinhaltes verbinden („binding“). Mit dem Fortschreiten dieser Konsolidierung wird das Einspeichern und Abrufen dann allmählich unabhängig vom Temporallappensystem (Squire et al., 1996). Die Hippocampusregion ist somit nur ein temporäres Speichersystem, die dauerhafte Informationsspeicherung erfolgt dann im Neokortex oder anderen Strukturen (Nadel und Moscovitch, 1997).

Der Hippocampus weist eine Eigenschaft auf, die die Überführung von Gedächtnisinhalten in das Langzeitgedächtnis erklären könnte. Dieser Prozess wird Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP) genannt. Dabei wird die Amplitude und Dauer exzitatorischer postsynaptischer Potentiale über Stunden bis Tage erhöht. Die LTP kann durch eine einzelne, hochfrequente Stimulation afferenter Axone induziert werden (Milner et al., 1998). Durch LTP wird somit die Erregbarkeit hippocampaler Zellen während einer Lern- und Einspeicherungsphase erhöht und die Konsolidierung von Lerninhalten gefördert (Birbaumer und Schmidt, 2000).

### **1.5.3 Kognitive Störungen bei Depressionen**

Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen sind Symptome, die während einer Depression häufig beobachtet werden. Umfassend werden diese Störungen als „Depression-Related Cognitive Dysfunction“ bezeichnet (Hill et al., 1993). Besonders bei älteren Patienten können diese Symptome zur Fehldiagnose einer dementiellen Erkrankung führen. Der Begriff der „Pseudodemenz“, erstmals von Madden et al. (1952) benutzt, geht wahrscheinlich auf Wernicke zurück, der um die Jahrhundertwende Patienten beschrieb, deren kognitiven Einbußen auf einem „neurotischen Ausnahmezustand“ beruhten. „Pseudo-“ betont dabei die Reversibilität bzw. Besserung der Beeinträchtigungen der mnestischen Leistungen im Verlauf einer antidepressiven Therapie. Die kognitiven Störungen können nach der Remission der zugrunde liegenden Krankheit nicht mehr nachweisbar sein (Fischer et al., 2002). Es gibt auch Hinweise darauf, dass Patienten, die während einer akuten depressiven Phase unter deutlichen kognitiven Einbußen leiden, ein höheres Risiko aufweisen, an einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu erkranken als Patienten ohne diese Störungen (Alexopoulos et al., 1993). Mehr als 50 % akut depressiver Patienten beklagen „Denkschwierigkeiten“, innerhalb der älteren Patientengruppe ist diese Zahl

sogar noch deutlich höher. Das Ausmaß der kognitiven Einbußen hängt neben dem Alter auch von der Schwere der depressiven Phase und von weiteren Komorbiditäten ab (Fischer et al., 1996).

Typische Symptome sind Beeinträchtigungen der Konzentration, Aufmerksamkeit, des Lernens und des Gedächtnisses, sowohl Kurzzeit- als auch des Langzeitgedächtnis sind betroffen (Weingartner et al., 1982). Depressive Patienten zeigen Schwierigkeiten im Abstrahieren, Organisieren und Konzipieren; Motivation und Antrieb sind gering. Des Weiteren weisen depressive Patienten eine psychomotorische Verlangsamung auf (Fischer et al., 2002). Innerhalb dieser Symptome sind die Gedächtnisstörungen die von den Patienten am meisten beklagten Beschwerden.

In zahlreichen Studien wurden kognitive Veränderungen von unipolar sowie bipolar depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen erfasst. Ali et al. konnten zeigen, dass eine Patientengruppe bestehend aus bipolar Erkrankten aller Phasen eine eingeschränkte verbale Gedächtnisleistung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigte (Ali et al., 2000). Savard et al. (1980) fanden, dass bipolar Depressive sogar deutlichere kognitive Einbußen auf dem Gebiet des logischen Kombinierens, Abstrahierens und Problemlösens aufwiesen als unipolar depressive Erkrankte. Wolfe et al. demonstrierten, dass manisch-depressive Patienten während des Auftretens einer depressiven Phase signifikant schlechtere Ergebnisse im Rey Auditory Verbal Learning Test, einer Testung des verbalen Gedächtnisses, zeigten als unipolar Depressive (Wolfe et al., 1987). Mehrere Studien konnten auch beweisen, dass es nicht nur während des Auftretens einer akuten Episode sondern auch bei gegenwärtig remittierten Patienten zu kognitiven Einbußen kommt (Ferrier et al., 1999; Cavanagh et al., 2002).

Als wichtige mögliche Einflussgröße bei der Entstehung kognitiver Defizite ist eine zur Zeit der neuropsychologischen Testung bestehende Medikation in Betracht zu ziehen. Einige Studien haben eine Beeinträchtigung von Gedächtnisleistungen, Vigilanz und Aufmerksamkeit durch eine Lithiummedikation gezeigt (Shaw et al., 1987; Kocsis et al., 1993), wohingegen andere keinerlei Hinweise lieferten (Engelsmann et al., 1988; Joffe et al., 1988).

Eine mögliche Ursache der Gedächtniseinbußen während einer affektiven Störung könnte in der bereits zuvor beschriebenen Hypercortisolämie begründet sein (Newcomer et al., 1994; Starkman et al., 2001). Erhöhte Glucocorticoid-Konzentrationen verursachen verschiedene Prozesse im Gehirn, einschließlich im Hippocampus, die zu funktionellen und strukturellen

Veränderungen führen können (siehe Kapitel 1.3.2.). Dabei sind z.B. die Downregulation hippocampaler Glucocorticoidrezeptoren sowie eine Inhibition der Langzeitpotenzierung zu nennen (Newcomer et al., 1994). Eine Hypercortisolämie über einen längeren Zeitraum, kann auch eine neuronale Atrophie von CA3-Neuronen des Hippocampus erzeugen. Dabei nehmen die Anzahl apikaler Dendritenzweige sowie die Länge apikaler Dendriten in dieser Region ab (Sapolsky, 1996; Watanabe et al., 1992). Hält diese erhöhte Konzentration weiterhin an, folgt ein hippocampaler Zelluntergang mit eingeschränkter deklarativer Gedächtnisleistung (Sapolsky, 2000). Colla et al. konnten zeigen, dass eine erhöhte Cortisol-Konzentration mit einer Abnahme des Hippocampusvolumens korreliert (Colla et al., eingereicht). Lupien et al. konnten demonstrieren, dass ältere gesunde Personen mit einem über Jahre zunehmenden Cortisolspiegel eine deutliche Hippocampusatrophie (14%) sowie eine eingeschränkte hippocampusabhängige kognitive Leistung im Vergleich zu Kontrollpersonen mit normalem Cortisollevel zeigen (Lupien et al., 1998). Newcomer et al. (1994) sowie Wolkowitz et al. (1990) untersuchten den Einfluss einer Dexamethason- bzw. Prednisongabe auf die verbale, deklarative Gedächtnisleistung des Menschen und konnten zeigen, dass diese durch eine Glucocorticoidverabreichung minimiert wurde. Eine weitere Studie bewies, dass das deklarative, aber nicht das nondeklarative, Gedächtnis durch eine Glucocorticoidgabe beeinträchtigt war (Kirschbaum et al., 1996).

Wie bereits in Kapitel 1.3.2. beschrieben, ist der Hippocampus auch an der Regulation der Glucocorticoid-Konzentration beteiligt. Somit können hippocampale Läsionen nicht nur ein Folge sondern auch eine Ursache der Hypercortisolämie darstellen.