

Biologische Grundlagen depressiver Störungen und klinisch-pharmakologische Aspekte der Therapie

M. Pilhatsch, B. Jabs und M. Bauer

Zusammenfassung

Die bisherige Forschung zu den neurobiologischen Ursachen depressiver Störungen hat eine Fülle von Erkenntnissen erbracht, die allerdings noch nicht in einer einheitlichen Theorie und Integration aller Befunde zusammengefügt werden konnten. Neuropathologische Befunde aus Postmortem Studien und Bildgebungsbefunde beim Menschen legen nahe, dass bei der Depression verschiedene Hirnareale betroffen sind, die über spezielle fronto-subkortikale Regelkreise, die den präfrontalen Kortex und Strukturen des limbischen Sys-

tems (Hippokampus, Amygdala) einschließen, mittels Projektionsbahnen verbunden sind. Daneben gibt es eine Fülle neurochemischer und neuroendokriner Befunde bei depressiven Störungen, die Dysfunktionen insbesondere im zentralen Serotoninsystem („Serotoninmangel-Hypothese“) und der Stresshormonachse vermuten lassen. Die Vielzahl unterschiedlicher pharmakologischer Behandlungsstrategien ermöglicht eine individuell auf den Patienten zugeschnittene antidepressive Behandlung, die auch bei schwierigen Verläufen gute Heilungschancen verspricht. Dieser Artikel gibt einen Einblick in die Vielschichtigkeit der biologischen Befunde und Behandlungsoptionen depressiver Erkrankungen.

Einführung

Depressive Störungen zeichnen sich bezüglich ätiologischer und klinischer Aspekte durch eine außerordentliche Vielfalt aus. Eine umfassende Theorie

der zugrunde liegenden biologischen Mechanismen kann daher nur im Ansatz formuliert werden. Die bisherige Forschung zur Neurobiologie der Depression hat eine Fülle von Befunden erbracht. Jedoch gibt es heute noch keine Theorie, die alle genetischen, neurochemischen und funktionell-anatomischen Befunde zu integrieren vermag (Abbildung 1). Neuropathologische Befunde aus Postmortem Studien und Bildgebungsbefunde beim Menschen legen nahe, dass bei der Depression verschiedene Hirnareale betroffen sind. Diese sind über spezielle fronto-subkortikale neuroanatomische Regelkreise, die den präfrontalen Kortex und Strukturen des limbischen Systems (Hippokampus, Amygdala) einschließen, mittels Projektionsbahnen miteinander verbunden. Wo hier eine ursächliche Störung liegt, in den einzelnen Hirnregionen selbst oder in den verschaltenden Kreisläufen, ist nach wie vor ungeklärt. Daneben gibt es eine Vielzahl neurochemischer und neuroendokriner Befunde bei depressiven Erkrankungen, die Dysfunktionen insbesondere im zentralen Serotoninsystem („Serotoninmangel-Hypothese“) und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)- („Stresshormon“-) System vermuten lassen. Eine Behandlung mit Psychopharmaka (insbesondere Antidepressiva) und anderen antidepressiven Therapieformen kann einen Teil dieser neurobiologischen Veränderungen günstig beeinflussen.

Genetik und Neurobiologie der Depression

Einfluss der Genetik

Die Bedeutung der Genetik konnte zunächst in Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien gezeigt werden (Scheuch und Priller 2005). So findet sich ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung ca. zehnfach erhöhtes Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades affektiv Erkrankter. Affektive Störungen sind komplex genetische Erkrankungen mit polygener Genese wobei jedes einzelne Gen für sich genommen nur einen kleinen Teil zur phänotypischen Ausprägung beiträgt. In hypothesengeleiteten (beispielweise hinsichtlich dysfunktio-

onaler Neurotransmission und Neuroprotektion) und in genomweiten Assoziationsstudien oder Meta-Analysen konnten Suszeptibilitätsgene identifiziert werden. Aufgrund der kleinen Effektstärken der gefundenen Genpolymorphismen können diese allein die hohe Heritabilität der Störung aber nicht erklären (Schulze in Druck).

Neuroanatomische Befunde

Nachdem man lange Zeit glaubte, dass Depressionen ausschließlich mit einer neurochemischen Imbalance und weniger mit strukturellen Veränderungen verbunden sind (Rajkowska 2003), gibt es heute deutliche Hinweise auf zytomorphometrische Unterschiede zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollpersonen. Beispielsweise zeigen die für die Serotoninfreisetzung verantwortlichen Kerne des Nucleus raphe bei Depressiven eine im Vergleich zu Gesunden verringerte Neuronendichte. Dieser Befund passt zu der bei affektiven Erkrankungen postulierten Störung im Serotoninsystem (Stockmeier und Jurius 2002). Dazu wurden bei Depressiven Veränderungen in Dichte und Größe von Nervenzellen in fronto-limbischen (Cotter et al. 2002) und hippocampalen Hirnregionen (Rajkowska 2003) gefunden. Die Gesamtneuronenzahl scheint dabei weniger verändert zu sein, als die Architektur der kortikalen Schichten (Cotter et al. 2002). Diese schichtenspezifischen Veränderungen legen eine Inbalance exzitatorischer und inhibitorischer Neurone bei der Neuropathologie der Depression nahe.

Bildgebende Befunde

Eine Vielzahl von Theorien zur Neurobiologie stützt sich auf die hohe Prävalenz sekundärer affektiver Störungen als Folge einer neurologischen Erkrankung wie Schlaganfall, Morbus Parkinson, Epilepsie oder Gehirntumore. Bisher konnten nur Hinweise, jedoch keine spezifischen Beziehungen zwischen bestimmten Läsionsmustern und affektiven Folgeerscheinungen aufgezeigt werden. So wurde beispielsweise gezeigt, dass Tumore des Frontallappens mit

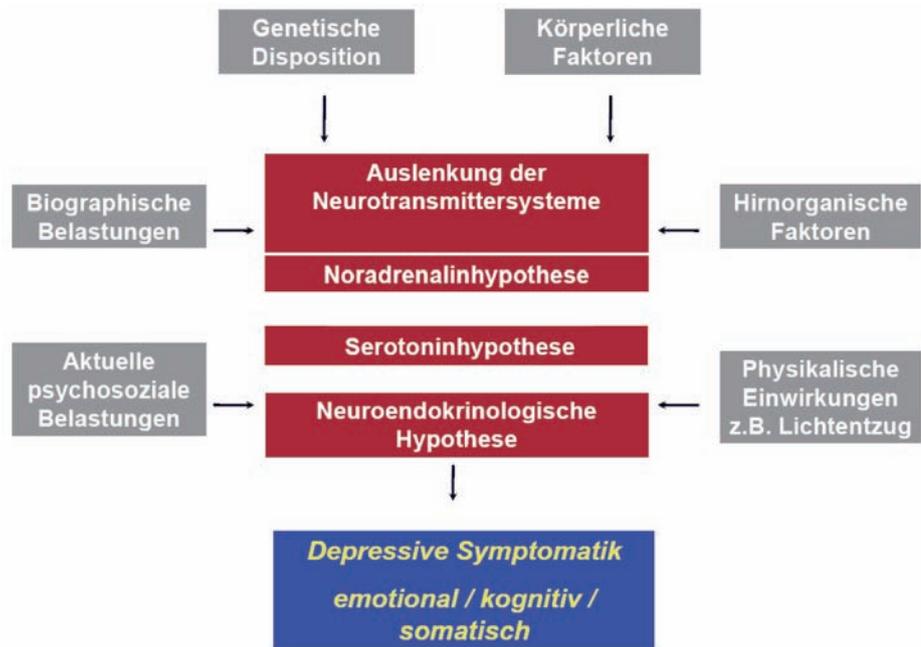


Abbildung 1: Psychobiologisches Modell zur Ätiopathogenese der Depression

einer sekundären Depression assoziiert sein können (Kanakaratnam und Direkze 1976) und eine Epilepsie, die eher den linken Temporallappen betrifft, mit einem erhöhten Depressions-Risiko verbunden ist (Altshuler et al. 1990). Eine ähnliche linkshemisphärische Vulnerabilität für die Entstehung einer Depression wurde bei Läsionen der Multiplen Sklerose gefunden (George et al. 1994). Auch Ischämien der Basalganglien können mit Depressionen assoziiert sein (Mendez et al. 1989).

Eine wichtige Herausforderung besteht darin, strukturelle Veränderungen mit spezifischen kognitiven oder affektiven Fehlfunktionen oder therapeutischen Outcomeparametern in

Beziehung zu setzen. Einer großen Metaanalyse zufolge bestehen Zusammenhänge zwischen Ventrikelvergrößerungen bzw. betonten Sulci und affektiven Störungen (Elkis et al. 1995). Dabei schreitet möglicherweise die Ventrikelvergrößerung deutlich über das Ausmaß des physiologischen Alterungsprozesses hinausgehend mit der Dauer der Erkrankung fort (Woods et al. 1990). Videbech (1997) und Mitarbeiter konnten in einer Metaanalyse über 24 Studien mit insgesamt 550 depressiven Patienten und 1027 Kontrollen zeigen, dass subkortikale Hyperintensitäten bei depressiven Patienten, insbesondere bei schweren, therapieresistenten Fällen im Vergleich zu Kontrollpersonen vermehrt auftreten.

Bei Patienten mit rezidivierenden Depressionen scheint eine Atrophie des Hippokampus mit der Dauer der Depression in Zusammenhang zu stehen. Dies stimmt auch mit Erkenntnissen überein, dass eine chronische Hypercortisolämie zu einer fortschreitenden hippocampalen Degeneration führt (Sheline et al. 1996). In einer Studie hatten Patientinnen, die auf eine antidepressive Pharmakotherapie nicht angesprochen hatten im Vergleich zu Respondern eine signifikante Volumenreduktion im rechten Hippokampus (Vakili et al. 2000).

Funktionell-bildgebende Verfahren (fMRT, PET) an depressiven Patienten, ergaben abnormale zerebrale Aktivitäten in anterioren, präfrontalen kortikalen, paralimbischen und subkortikalen Strukturen. Eine verminderte globale zerebrale Aktivität trat bei bestimmten Untergruppen wie behandlungsresistenten, schwer depressiven Patienten (Ketter et al. 2001), Patienten höheren Alters oder anderen besonders schweren Verläufen (Sackeim et al. 1993) auf.

Eine erhöhte Aktivität der Amygdala bei Depressionen wurde vielfach nachgewiesen (Jaracz 2008). Mehrere Studien zeigten eine Assoziation zwischen unterschiedlichen Aktivitäten im vorderen Cingulum (ACC) und im medialen präfrontalen Kortex und dem therapeutischen Ansprechen. Eine metabolische Normalisierung in diesen Bereichen korrelierte in mehreren Studien mit dem Behandlungserfolg (Drevets et al. 1992; Amsterdam et al. 1995; Mayberg et

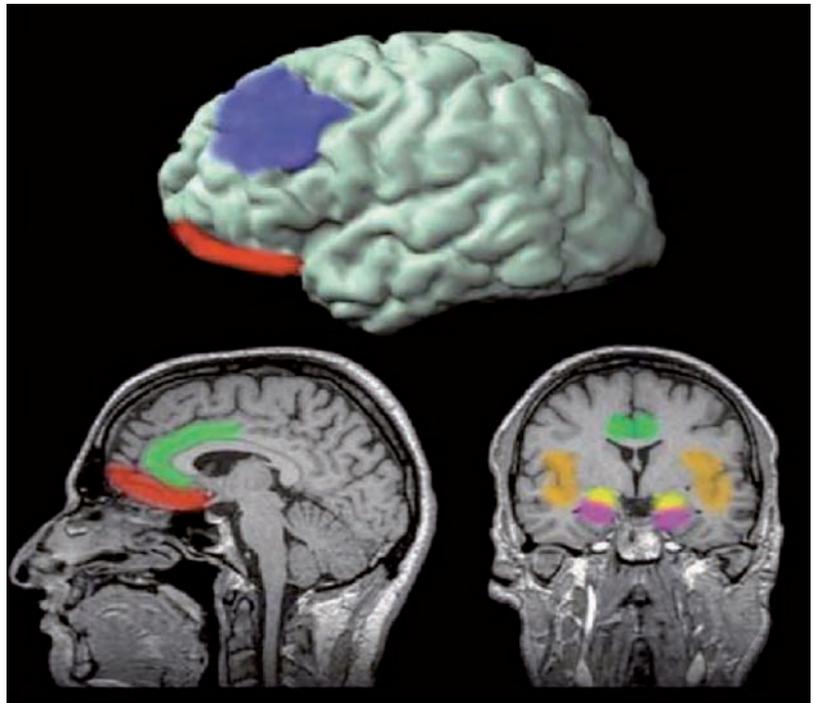


Abbildung 2: Bedeutende Hirnregionen, die bei depressiven Störungen funktionelle Veränderungen aufweisen. gelb: Amygdala; violett: Hippokampus; orange: Insula; grün: anteriorer Gyrius cinguli; rot: orbitofrontaler präfrontaler Kortex; blau: dorsolateraler präfrontaler Kortex (aus: Vollmert et al. 2004, mit freundlicher Genehmigung).

al. 2000). Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Hirnregionen, die bei depressiven Störungen funktionelle Veränderungen aufwiesen.

Neurochemische und neuroendokrinologische Befunde

Mittlerweile wurden zahlreiche Befunde hinsichtlich einer gestörten noradrenergen, dopaminergen und serotonergen Neurotransmission repliziert (Elhwuegi 2004). Ausgehend von der Serotoninmangelhypothese zeigte sich eine konsistent erniedrigte Konzentrationen von Serotoninmetaboliten im Liquor depressiver Patienten. Insbesondere bei Suizid-Opfern mit einer depressiven Vorgeschichte konnte eine verringerte Dichte von Serotonin (5-HT)-Transportern und Rezeptoren gefunden werden. Eine verminderte Aktivität des noradrenergen Systems wurde konsistent mit depressiven Kernsymptomen, wie Antriebsstörung und Interessensverlust (Yamamoto und Shinba 2009) in Verbindung gebracht. Von ähnlich großer Bedeutung scheinen die regelhaft bei depressiven Störungen gefundenen Veränderungen des dopaminergen Systems, wie verminderte Expression oder Hypo-

sensitivität von Dopaminrezeptoren (Ebert und Lammers 1997) zu sein. In Folge dieser verschiedenen Befunde geht man nicht mehr von einer isolierten Neurotransmitterstörung aus, im Vordergrund der Diskussion steht die Hypothese einer Dysbalance verschiedener Neurotransmitter, vor allem auf Rezeptorebene (Bauer et al. 2004).

Störungen des Schlafs gehören zu den Kernsymptomen einer Depression. Zirkadiane Rhythmen, die wesentlichen Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Melatoninsekretion und andere wichtige endokrine Systeme (zum Beispiel die Cortisol-Stress-Achse) haben, sind bei depressiven Patienten häufig desynchronisiert (Wirz-Justice et al. 2009). Manche Autoren sprechen deshalb auch von der Depression als zirkadiane Rhythmusstörung (Hajak 2009). Physiologischerweise wird die adaptive Antwort des Organismus auf Stress in einem definierten Zeitraum beendet. Depressive Patienten weisen Defizite in ihren Stressreaktionen auf, wodurch diese Antwort nicht oder nur unzureichend beendet wird. Viele depressive Patienten zeigen charakteristische Veränderungen des

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Systems, eines zentralen Elementes der Stressantwort. Auf molekularer Ebene lassen sich bei diesen Patienten häufig eine vermehrte Freisetzung von CRH (corticotropin-releasing hormone) und erhöhte Plasma-Cortisolspiegel (Nemeroff et al. 1984) nachweisen. In Tierversuchen führten erhöhte Plasma-Cortisolspiegel zu einem Verlust von hippocampalen Neuronen (Sapolsky et al. 1984). Neben Faktoren der HPA Achse werden vor allem Neurotrophine (zum Beispiel BDNF, Karege et al. 2002) und eine glutamaterge Funktionsstörung (Levine et al. 2000) als ursächlich in der Pathogenese der Depression angesehen (Saarelainen et al. 2003).

Auf molekularer Ebene der Depressionsentstehung besonders in den Fokus gelangt ist die Neurogenese. Bekannt ist, dass chronischer Stress die Länge und Verzweigung von Dendriten in bestimmten Regionen des Hippokampus reduziert und die Neurogenese im Gyrus dentatus hemmt (Mc Ewen 2000). Obwohl die zellulären und molekularen Mechanismen, die hier zugrunde liegen, noch nicht ausreichend aufgeklärt sind, könnte die Überproduktion von Glucocorticoiden und exzitatorischen Neurotransmittern im Rahmen der Depression eine Rolle spielen. Auch BDNF scheint eine zentrale Rolle bei der Regulation der Neurogenese zuzukommen (Lee et al. 2002). Antidepressiva und Stimmungsstabilisierer können ihre therapeutische Wirkung über eine Stimulation der Neurogenese entfalten. (Santarelli et al. 2003). Auch verschiedene Antidepressiva, sowie Lithiumsalze vermögen, die Neurogenese im Hippokampus mit der im klinischen Alltag beobachteten Wirkungslatenz zu steigern (Malberg et al. 2000). Die den schweren Verlaufsformen der Depression vorbehaltene Elektrokonvulsionstherapie (EKT) gilt übrigens als stärkster Stimulator der Neurogenese im Gyrus dentatus der Ratte (Malberg et al. 2000).

Therapie

Zur Behandlung einer akuten depressiven Episode kann eine antidepressive

Pharmakotherapie mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI), selektiven Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmern (SNRI) aber auch mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (TZA), sowie Substanzen wie Bupropion und Mirtazapin grundsätzlich gleichermaßen empfohlen werden. In individuellen Behandlungsplänen müssen allerdings die zum Teil erheblichen Verträglichkeitsunterschiede berücksichtigt werden, was insbesondere bei längerfristiger Behandlung eine wichtige Rolle spielt.

Vor Durchführung einer antidepressiven Therapie wird die Diagnosestellung einer depressiven Episode unter Zuhilfenahme der gängigen Diagnosesysteme ICD-10 oder DSM-IV vorausgesetzt. Ferner müssen relevante psychiatrische oder somatische Komorbiditäten ausgeschlossen bzw. festgestellt und berücksichtigt werden. Ebenso sollten andere, mit psychischer Symptomatik oder der Behandlung interferierende Faktoren, wie chronischer psychosozialer Stress oder Einnahme relevanter Begleitmedikationen erfasst werden. Vor Einleiten der eigentlichen Therapie sollten diese Rahmenbedingungen geklärt werden. Begleitende psychotherapeutische Unterstützung erhöht zu jedem Zeitpunkt die Remissionschancen und ist über die gesamte Behandlungsdauer indiziert (de Jonghe et al. 2001).

Behandlungsplan und Setting sollten frühzeitig festgelegt und ein Behandlungsvertrag mit klaren und realistischen therapeutischen Zielen zu

Beginn der Therapie geschlossen werden. Der körperliche Zustand des Patienten muss ebenso wie Suizidrisiko, Auftreten von Nebenwirkungen in der Akutphase wenigstens wöchentlich überwacht werden.

Pharmakotherapie

Über 30 verschiedene Antidepressiva aus verschiedenen Wirkstoffklassen stehen für die antidepressive Pharmakotherapie zur Verfügung. Sie sind jeweils mit Ansprechraten zwischen 50 und 75 Prozent assoziiert (Bauer et al. 2007). Die Auswahl eines der Präparate im individuellen Behandlungsfall sollte sich an der klinischen Symptomatik, der Medikamentenanamnese bezüglich Response und Verträglichkeit, an der körperlichen Verfassung, an der Erfahrung des Arztes, an der zu erwartenden Compliance, an der Wirtschaftlichkeit und an der Präferenz des Patienten orientieren.

Wirksamkeit

Substanzen aus der Gruppe der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), der tetrazyklischen und trizyklischen Antidepressiva (TZA), der selektiven Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI), der selektiven Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer (SNDI) und der Monoaminoxidasehemmern (MAOI) sowie Mirtazapin, das sich keiner dieser Substanzklassen zuordnen lässt, besitzen allesamt eine höhere antidepressive Wirksamkeit, als Placebopräparate (Bauer et al. 2007). Zwischen

den einzelnen Substanzgruppen ergeben evidenzbasierte Wirksamkeitsvergleiche keine generellen, signifikanten Unterschiede (Pilhatsch und Bauer 2007, Anderson et al., 2000). Jedoch besitzt gemäß aktueller Metaanalysen der SNRI Venlafaxin eine gegenüber den SSRIs (mit Ausnahme von Escitalopram) etwas überlegene Wirksamkeit (Pilhatsch und Bauer 2007). Irreversible MAOIs (Tranylcypromin) besitzen eine den TZA vergleichbare antidepressive Potenz, werden jedoch aufgrund geringerer Verträglichkeit und der Notwendigkeit einer speziellen thyraminarmen Diät nicht als initiale Behandlungsstrategien empfohlen.

Verträglichkeit

Moderne Antidepressiva zeichnen sich gegenüber älteren Substanzen (z.B. TZA) durch eine höhere Selektivität ihrer pharmakologischen Angriffspunkte und damit besserer Verträglichkeit sowie durch niedrigere Toxizität in Überdosierung (zum Beispiel bei suizidaler Handlung) aus. In verschiedenen Metaanalysen (Mace und Taylor 2000, Peretti et al. 2000) haben sich SNRI und SSRI aufgrund geringerer anticholinerg und kardiovaskulärer Nebenwirkungen als sicherer erwiesen und gehen auch mit weniger Therapieabbrüchen einher (Anderson et al. 1993, Mace und Taylor 2000). Insbesondere bei moderaten depressiven Zuständen sowie beim Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen oder einem Behandlungssetting mit seltenen Arzt-Patienten-Kontakten, sollte neueren Substanzen der Vorzug gegenüber TZA gegeben werden. Auf einige verträglichkeitsspezifische Besonderheiten unter SSRI Behandlung sei hier jedoch verwiesen: Die unter SSRIs gelegentlich auftretenden und vor allem bei jungen Patienten dann häufig zu Therapieabbrüchen führenden sexuellen Funktionsstörungen sind unter anderen Substanzen, wie Bupropion und Reboxetin, einem reinen Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI) seltener. Generell treten innerhalb der SSRI gastrointestinale Nebenwirkungen sowie innere Unruhe am häufigsten auf. Wegen der Gefahr des Auftretens eines

lebensbedrohlichen Serotoninsyndroms ist eine Kombination aus SSRI und irreversiblen MAOI kontraindiziert und eine Kombination mit TZA streng abzuwägen.

Der zurzeit wieder verstärkt diskutierten (Safer and Zito 2007) suizidanstoßenden Wirkung von Antidepressiva, vor allem der SSRI, muss nach der aktuellen Evidenzlage eher widersprochen werden. Generell fanden sich in großen Metaanalysen keine höheren Suizidraten unter Antidepressiva verglichen mit Placebo (Teicher et al. 1993), kein erhöhtes relatives Risiko für suizidales Verhalten durch eine antidepressive Pharmakotherapie (Jick et al. 2004) und auch kein Hinweis dafür, dass SSRI im Vergleich zu älteren Antidepressiva Suizide begünstigen. Auf der anderen Seite kann bei jungen Patienten mit schlechtem therapeutischem Ansprechen zu Beginn der Behandlung eine signifikante Risikoerhöhung für Suizidversuche durch Antidepressiva nicht ausgeschlossen werden (Jick et al. 2004, Teicher et al. 1993).

Die Verträglichkeit von SNRI ist ähnlich einzuschätzen. Wegen des etwas höheren Risikos einer Blutdruckerhöhung bei Venlafaxin sind jedoch vor allem bei Behandlungsbeginn entsprechende Maßnahmen zu ergreifen. Bei den TZA finden sich am häufigsten anticholinerge (Mundtrockenheit, Tachykardie, Obstipation), kardiovaskuläre, antihistaminerge (Sedierung, Gewichtszunahme) und neurologische Nebenwirkungen (erhöhte Krampfbereitschaft, Delir). Die sekundären Amine (Desipramin, Nortriptylin) gelten als etwas besser verträglich als die tertiären Amine wie Amitriptylin und Imipramin.

Verträglichkeitsvergleiche zwischen den einzelnen Substanzklassen werden im individuellen Behandlungsfall relevant, sodass sich bei bestimmten Konstellationen einzelne Präparate anbieten. So gelten beispielsweise Medikamente, die wie Bupropion weder den Blutdruck senken, noch Auswirkungen auf die kardiale Erregungsüberleitung haben, als besonders geeignet im Fall einer komorbiden Koronararterienerkrankung.

Behandlungsverlauf

Die volle antidepressive Wirksamkeit eines Medikamentes entfaltet sich nach 8 bis 10 Wochen. Dennoch sollte bereits nach zwei bis vier Wochen eine umfassende Zwischenbeurteilung des Behandlungsversuches erfolgen, da die Wahrscheinlichkeit für einen befriedigenden Behandlungserfolg im weiteren Verlauf sehr gering ist, wenn sich die depressiven Symptome des Patienten nach zwei bis vierwöchiger Behandlung in einer Dosierung oberhalb der Standarddosis nicht klinisch deutlich erfassbar gebessert haben (Bauer et al. 2007). Falls keine Besserung stattgefunden hat, sollte der Behandlungsversuch ebenso wie nach Feststellen einer nicht akzeptablen Verträglichkeit abgebrochen und durch eine andere Strategie ersetzt werden. Zeigt der Patient in diesem Zeitraum ein leichtes, jedoch insgesamt noch unzureichendes Ansprechen kann eine Weiterbehandlung bis zu 10 Wochen erwogen werden (Stassen et al. 1996), da die Remissionsrate, also vollständiger Symptomrückgang, in dieser Konstellation bei über 50 Prozent liegt. Gleiches wird für Patienten, die eine „Response“, also einen Symptomrückgang um mindestens 50 Prozent zeigen, empfohlen. Auch hier gilt es, den Behandlungsversuch zeitlich auszudehnen, um das Ziel einer jeden antidepressiven Therapie, nämlich eine vollständige Kupierung depressiver Symptome zu erreichen.

Bei etwa einem Drittel schwer depressiver Patienten bleibt ein befriedigender Behandlungserfolg nach dem ersten Therapieversuch aus (Thase und Rush 1997). Nach erneuter Sicherstellung von korrekter Diagnose, suffizienter Compliance und ausreichender Dosierung mit adäquaten Serumspiegeln (Pilhatsch und Bauer 2007), können verschiedene Vorgehensweisen prinzipiell gleichermaßen empfohlen werden: Der Wechsel zu einem Antidepressivum einer anderen pharmakologischen Klasse, der Wechsel zu einem Antidepressivum innerhalb derselben pharmakologischen Klasse, eine Kombinationsbehandlung aus zwei Antidepressiva unterschiedlicher

Klassen, eine Augmentation mit einer primär nicht antidepressiv wirksamen Substanz (zum Beispiel Lithium, atypische Neuroleptika, Schilddrüsenhormone) (Bauer et al. 2007).

Der aufgrund einer 2008 veröffentlichten, viel und kontrovers diskutierten Metaanalyse von Kirsch und Kollegen aufgekommenen Skepsis bezüglich einer generellen Unwirksamkeit von Antidepressiva wurde inzwischen von mehreren Experten überzeugend entgegengetreten (DGPPN 2008, Broich 2009, McAllister-Williams 2008). Unter Berücksichtigung dieser Kommentare ist bezüglich der Studie zu konstatieren, dass von Kirsch et al. der bereits langjährig bekannte Befund repliziert wurde, dass sich ein Antidepressivum desto ausgeprägter von Placebo abgrenzt, je schwerer die Depression der untersuchten Patienten ist.

Ausblick

Die neurobiologisch ausgerichtete Forschung zu den Ursachen depressiver Erkrankungen führte in den letzten Jahren zu einer Vielzahl von wegweisenden Erkenntnissen. Trotz des zum Teil sehr detaillierten Kenntnisstandes über molekulare Mechanismen, die bei der Entstehung, dem Verlauf und der Therapie affektiver Erkrankungen zum Tragen kommen, fehlt bis heute ein Modell, das die gesamten Befunde der bisherigen Forschung miteinander in Zusammenhang stellt und somit ein ganzheitliches Bild zum Verständnis dieser schweren Erkrankungen ermöglicht. Die Herausforderung für die nächsten Jahre wird es sein, Wege zur Integration der Befunde über die molekularen und zellulären Veränderungen auf die Systemebene und schließlich auf die Verhaltensebene

zu finden. Das wachsende Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen affektiver Erkrankungen wird in Zukunft dazu führen, dass neue Therapiestrategien entwickelt werden können. Damit verbindet sich die Hoffnung, dass auch solchen Patienten geholfen werden kann, die heute trotz Ausschöpfung der therapeutischen Möglichkeiten noch keine zufriedenstellende Stabilität erreichen.

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer
 Direktor
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
 Psychotherapie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Technische Universität Dresden
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
 Tel. (0351) 458 2760
 Fax (0351) 458 4324
 michael.bauer@uniklinikum-dresden.de