

Pathogenetische Modelle

Multifaktorielles Denken
Vulnerabilitäts-Stress-Modell
Biopsychosoziale Dimensionen
Gängige Entstehungsmodelle
und deren Fokussierungen



Biopsychosoziale Dimensionen und das Vulnerabilitäts-Stress-Modell

- Das biopsychosoziale Denken betrachtet die drei Ebenen als gleichberechtigte Perspektiven auf einen Problemzustand. Erst die Zusammenschau aller Dimensionen lässt Entstehung und Behandlungsmöglichkeiten einer Erkrankung verstehen.

Analyse
(Bio-Psycho-Soziales-Modell mod. N. G. Engel)

	Vergangenheit	Aktuell	Zukunft
Bio	Krankheits-vorgeschichte	Beschwerden	Krankheits-entwicklung
Psycho	Persönlichkeits-entwicklung	Beziehung	Gesundheits-verhalten
Sozial	Lebens-ereignisse	Lebens-situation	Lebens-gestaltung

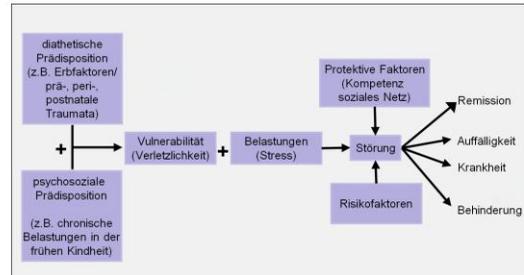


Engel, G.L. 1977. The need for a new model: a challenge for biomedicine. Science 196, pp.129-137.
Vulnerabilitäts- Stress-Modell modifiziert nach Zubin und Spring , 1977

Die beiden wohl bedeutendsten Konzepte der heutigen Psychiatrie sind das biopsychosoziale Krankheitsmodell und das Vulnerabilitätsmodell, die schon im Themenabschnitt Geschichte vorgestellt wurden. Während das biopsychosoziale Krankheitsmodell die biologische, psychologische und soziale Ebene und deren komplexen Wechselwirkungen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Krankheiten vor Augen hält, kann mit dem Vulnerabilitätsmodell die Entstehung einer Störung aus Anlage und Umwelt multifaktoriell und dynamisch verstanden werden. Alle modernen Erklärungsmodelle und Forschungsergebnisse werden früher oder später in diesen Modellkontext gesetzt.

Biopsychosoziale Dimensionen und das Vulnerabilitäts-Stress-Modell

- Das Vulnerabilitäts-Stress-Modells ist ein weiteres integratives Modell, mit dem das Zusammenspiel von Anlage und Umwelt dargestellt wird: Disposition, Entwicklungsprozesse, Risiko- und Schutzfaktoren sowie Auslöser werden in einen Zusammenhang gesetzt.



Engel, G.L. 1977. The need for a new model: a challenge for biomedicine. Science 196, pp.129-137.
Vulnerabilitäts- Stress-Modell modifiziert nach Zubin und Spring , 1977

Monokausal versus multifaktoriell

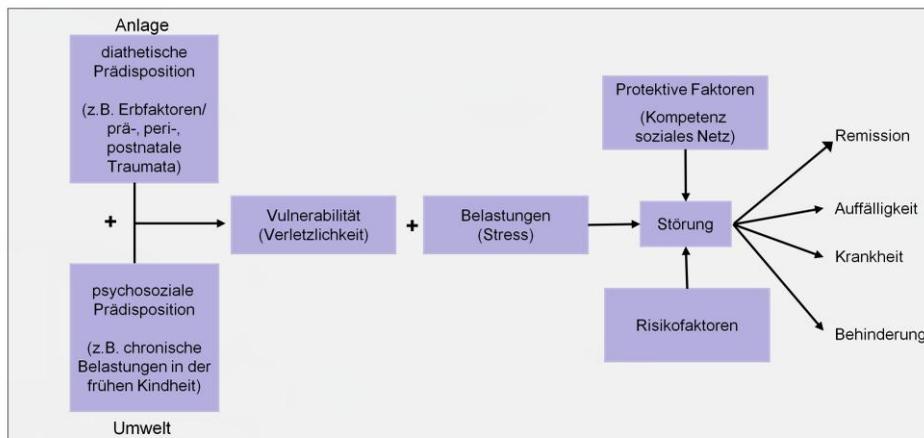
Dachte man lange Zeit weitgehend monokausal, so denkt die heutige Psychiatrie

- multifaktoriell
- mehrdimensional
- biopsychosozial
- entwicklungs-dynamisch (zeitliche Entstehungsverläufe)
- interdependent (in Wechselwirkung)
- integrativ



Multifaktorielle Entwicklungsdynamik einer jeden psychischen Erkrankung

Das Diathese-Stress-Modell



Vulnerabilitäts- Stress-Modell modifiziert nach Zubin und Spring, 1977

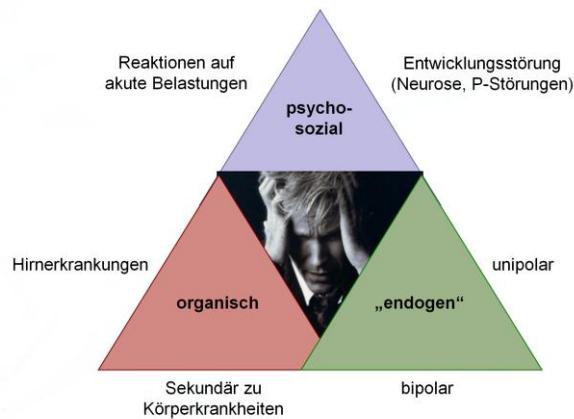
Die aktuelle Vulnerabilität ist Folge einer biographisch-historischen Entwicklung mit zahlreichen Faktoren aus Anlage und Umwelteinflüssen (Genetik, Neurobiologischen Zusammenhängen, Körperlichen Verletzungen, psychischen Traumata, psychischen Entwicklungsgesetzen und deren Störung, Lernerfahrungen, Umwelteinflüssen, Sozialen Prägungen, Familiären Systemen u.v.m.). Die Vulnerabilität stellt die Disposition zur Ausbildung einer Störung dar („Krankheitsbereitschaft“), die sich zu einer manifesten Störung realisiert, wenn zusätzliche Belastungsfaktoren (Stressoren) das psychische System aus dem gesunden funktionellen Gleichgewicht bringen. Die Ausbildung und Chronifizierung einer Störung wird ferner beeinflusst durch ebenfalls anlage- und umweltbedingte Schutz- und Risikofaktoren. Da diese die Krankheitsverarbeitung (Coping) mitbestimmen, spricht man oft auch vom Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell.

Weitere Erläuterungen:

Das Modell ist letztlich nicht statisch zu verstehen. Auch weiß man heute, dass die psychosozialen Umwelteinflüsse bei der Ausfaltung genetischer Anlagen ebenso große Bedeutung hat wie bei der Ausbildung organischer Strukturen: so wird beispielsweise die plastische Entwicklung der Hirnstrukturen in Abhängigkeit von den (früh-)kindlichen Umwelteinflüssen, Prägungen, Belastungen und subjektiven Bewertungen gesetzt.

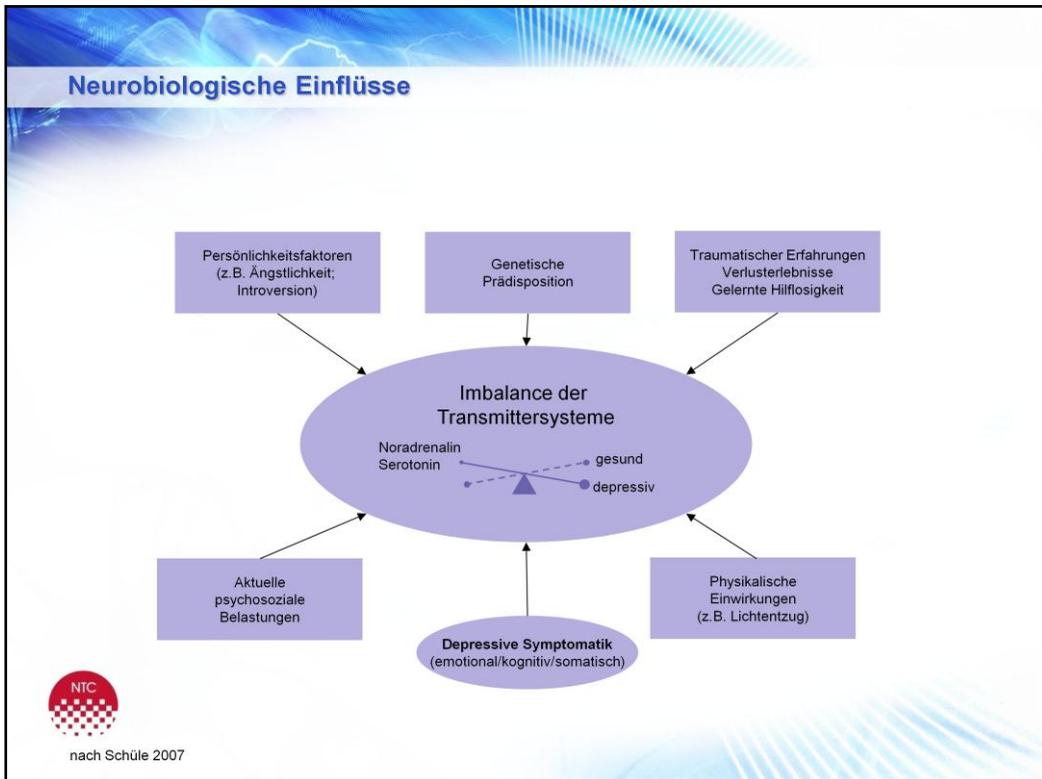
1977 haben ZUBIN und SPRING ein Entstehungsmodell für die Schizophrenie entwickelt, das heute als allgemeines Modell für die Entstehung vieler psychischer Störungen verwandt wird. (Vergl. ZUBIN J./SPRING B. 1977) Bekannt wurde es unter dem Begriff „Vulnerabilitäts- oder Diathese-Stress-Modell“ (hier in ergänzter Form dargestellt)

3 Dimensionen der Ätiologie



Stand: 04.12.2010

Das alte 3-Ursachen Modell (exogen, endogen, psychogen) von Jaspers und Huber wurde durch die beschriebenen weniger starren und dynamischeren Denkmodelle ersetzt. Die alte Dreiteilung hat jedoch noch einen gewissen pragmatischen Nutzen, da damit oft die Hauptfaktoren einer Störung dargestellt werden können. Der noch immer gut bekannte Begriff einer „endogenen Depression“ ist heute nicht mehr gebräuchlich. Um eine Hirnfunktionsstörung der neuronalen Systeme auf zellulärer Ebene (Transmitter, Rezeptor, Genetik) zu bezeichnen, ist meist die Rede von einer Stoffwechselstörung des Gehirn. Um eine etwa eine schwere Depression nach ICD zu diagnostizieren, ist eine ätiologische Zuordnung nicht notwendig. Auch weite Strecken der Behandlung sind primär von der Symptomatik und Phänomenologie der Erkrankung abhängig und weniger von der Ätiologie.

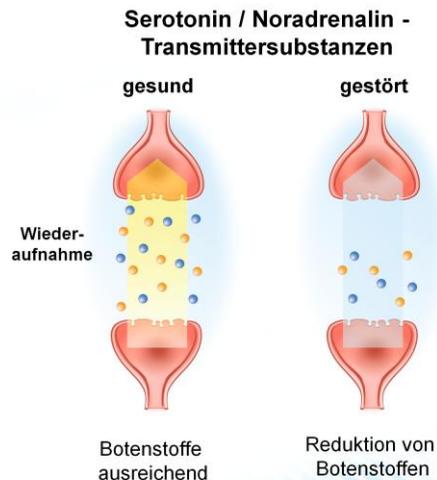


Eine Krankheit ist ein gestörter Körperzustand, der nach dem biopsychosozialen Denken aus drei Perspektiven, die miteinander interagieren, betrachtet werden kann. Schaut man auf die biologische Perspektive einer depressiven Störung, so wird erkennbar, dass die Dysfunktion neurobiologischer Faktoren von vielfältigen Außeneinflüssen mitbestimmt wird, wie sie das Vulnerabilitätsmodell vorgibt. Diese Einflussgrößen stellen auch Orte möglicher therapeutischer Interventionen dar oder aber man versucht die Regulierung der Transmittersysteme direkt über entsprechende Antidepressiva.

Depression

... als Neurotransmitterstörung

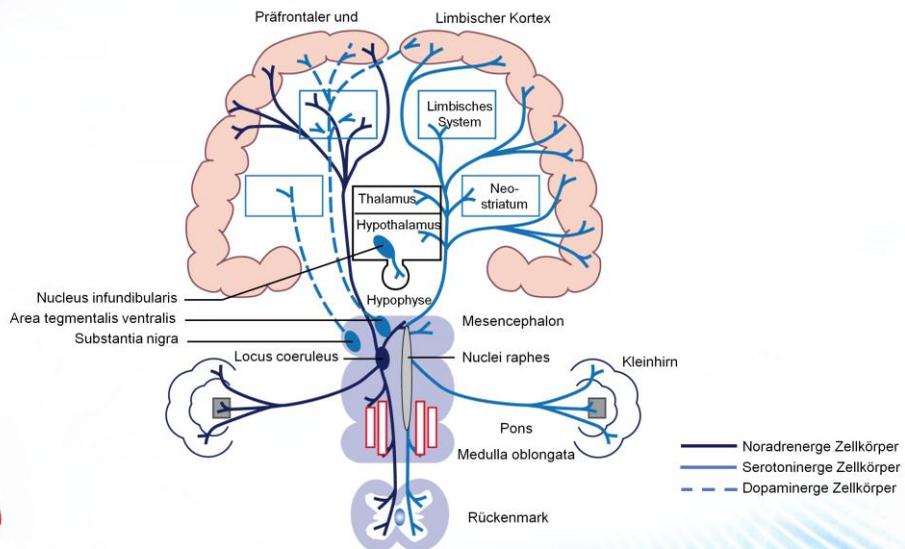
- Das Modell erwuchs aus den Erkenntnissen der Wirkung der antidepressiv wirkenden Psychopharmaka
- Klassische Katecholamin-Defizit-Hypothese der Depression (Schildkraut 1965)
- Zwischenzeitig sind auch andere Transmitter für die Depression als relevant entdeckt, u.a.:
 - Serotonin (Coppen 1967)
 - Melantonin
 - Dopamin
- Noch immer eine offene Frage: Ursache oder Wirkung?



Zentral aber für die heutige Forschung ist die neurobiologische Abbildbarkeit der Depression und der Veränderungen (funktionellen Bildgebungen) sowie die Erforschung der Transmittersystemstörungen. Als gesichert gilt, dass bei jeder bekannten Form der Depression das serotonerge und/oder noradrenerge System gestört ist, das heißt, der Spiegel dieser Neurotransmitter ist zu hoch oder zu niedrig, oder die Resorption/Reizbarkeit der Synapsen ist verändert. Aber auch etwa das Melantonin hat Einfluss auf die Affektsystem. Unklar ist jedoch, ob die Veränderung der Transmitterabläufe Ursache oder Folge der depressiven Erkrankung ist.

Klassische Transmittersysteme

Noradrenalin – Serotonin - Dopamin



Die Transmittersysteme stellen an einem fixen Neurotransmitter gebundene Nervenbahnen dar, die von einem Ort ausgehend zu verschiedenen Regionen des Gehirns führen. Die Funktionen dieser Systeme sind nur in Ansätzen geklärt.

Gründe für die ...

Noradrenalin-Hypothese

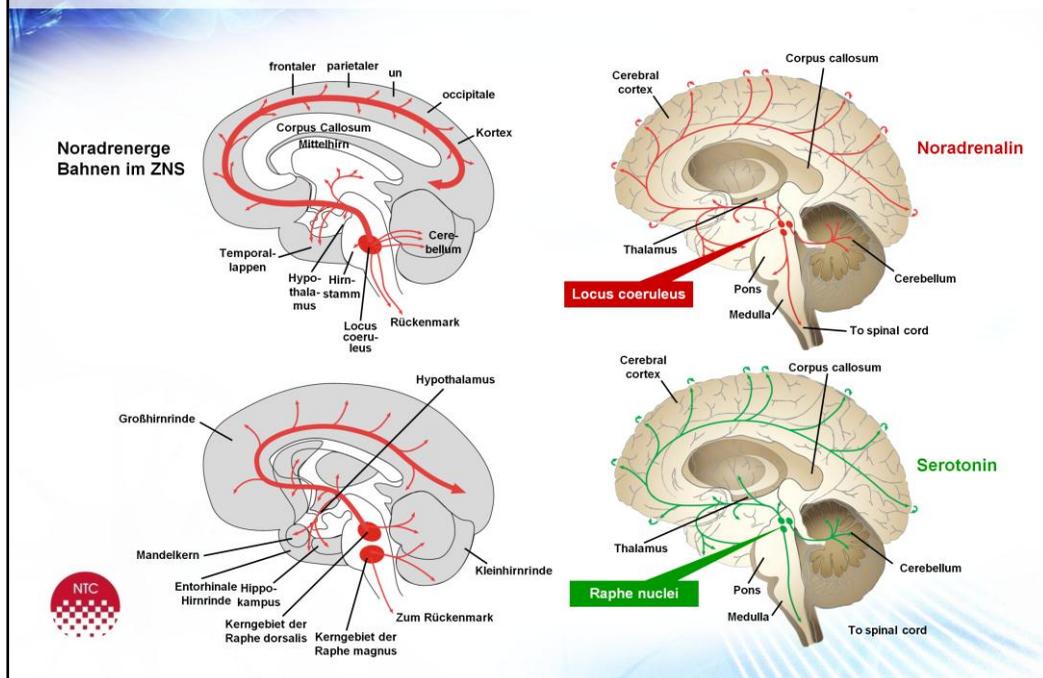
- 1965 Noradrenalinmangelhypothese
- Induktion einer Depression durch Reserpin und Alpha-Methyltyrosin
- Erniedrigung des Metaboliten MHPG in Liquor, Plasma und Urin
- verminderte Expression von Noradrenalintransportern bei Suizidopfern
- Wirksamkeit noradrenerger Antidepressiva



Serotonin-Hypothese

- Wirksamkeit von SSRI
- Entwicklung von Depressionen durch tryptophanarme Diät
- verminderte Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure bei Depressiven und Suizidopfern im Liquor
- Reserpin entleert Serotoninspeicher

Die Bahnen für Noradrenalin und Serotonin sind fast identisch



Die Störungen im serotonergen und noradrenergen Neurotransmittersystem spielen bei der Genese der Depression eine wichtige Rolle. Die Zellkörper der serotonergen wie auch der noradrenergen Neuronen liegen im Hirnstamm. Sie besitzen extrem lange und hochverzweigte Axone und innervieren so gut wie das gesamte ZNS.

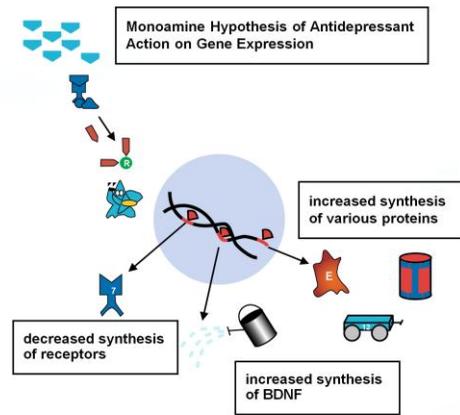
Folgen der Änderung der Transmitterkonzentration

Die Wirklatenz ist Resultat der Folgewirkungen, da nicht nur die Transmitterdichte im synaptischen Spalt, sondern auch

- Rezeptoren
- Second messengers und
- Zellkernaktivitäten

verändert werden.

Die Dauer bis zu ersten Effekten dauert Tage, bis zur Response (50% Reduktion) Wochen, bis zur Remission oft Monate.



Stahl S M, Essential Psychopharmacology

Überblick biologischer Veränderungen bei Depression

■ Genetik

- Konkordanzstudien
- Positive Kopplungsbefunde für Chromosom 4, 5, 18, 21

■ Neurochemie

- Amindefizit-Hypothesen (Noradrenalin-/Serotonin-Mangel), Konzept der Dysbalance verschiedene NT
- Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol (MPHG)
- ↑ β -adrenerge Rezeptoren, β -adrenerge Rezeptoren-Downregulation nach Therapie
- 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) im Liquor
- Postsynaptische 5-HT₂-Regulation



Mod. Nach Soyka 1995

Neben den neurochemischen Transmitterveränderungen sind pathologische Auffälligkeiten an vielen Stellen bekannt. Sie ergänzen sich im Verständnis für den komplexen Gesamtzusammenhang, ohne dass bestimmte Auffassungen Alleinerklärungsanspruch reklamieren könnten. Im folgenden gehen wir auf die Bereiche Endokrinologie, Chronobiologie und Genetik näher ein.

Überblick biologischer Veränderungen bei Depression

■ Neuroendokrinologie

- Hyperkortisolismus (z.B. Dexamethasom-Hemmtest als Rückfallprädiktor)
- Schilddrüsendysfunktion (pathologischer TRH-Test)
- ↓ Wachstumhormonresponse (GH im Clonidin-Test)

■ Immunologie

- ↑ Zytokinsekretion von (IL) 1 β und IL 6 Interferone

■ Chronobiologie / Schlaf

- Saisonale Rhythmik
- Tagesschwankungen (Durchschlafstörungen, Früherwachen)
- Verkürzte REM-Latenz, vermehrte REM-Dichte und –Anteil
- Desynchronisation, Phasenvorverlagerung



Mod. Nach Soyka 1995

Weitere fassbare Veränderungen physiologischer Abläufe können im Bereich der Endokrinologie, Immunologie und Chronobiologie festgestellt werden.

Überblick biologischer Veränderungen bei Depression

- **Psychophysiologie**

- Gedämpfte Reiz-Reaktionsmuster, z.B. P200, P300

- **Bildgebung** (SPECT, PET, Doppler, fMRT)

- Linke Präfrontalregion, Amygdala und Temporalregion



Mod. Nach Soyka 1995

Schließlich auch für bestimmte Reiz-Reaktions-Muster und natürlich die funktionellen Bildgebung.

Schauen wir im folgenden auf einzelne dieser Bereiche.

Entstehungsmodelle

Endokrinologie

- Haben die bekannten Veränderungen der
 - Nebennierenrindenhormone
 - Schilddrüsenhormone
 - Geschlechtshormone
 - Wachstumshormoneursächliche Bedeutung für die Depression?

- Oder verändert die Depression ihrerseits die hormonellen Regelkreise?



... zunächst auf die Endokrinologie: Vieles spricht dafür, dass bestimmte hormonelle Regelkreise durch eine Depression gestört werden, oder die Störung der Regelkreise die Ausbildung einer Depression befördern.

Neuroendokrinologische Hypothese

- Veränderung des Regelkreises „Kortison“
 - bei Depressiven erhöhte CRH-Spiegel im Liquor sowie erhöhte Ausschüttung von ACTH und Kortisol ins Blut
 - Pathologischer Dexamethason-Suppressionstest (Kortisolsekretion \uparrow)
 - Pathologischer Dexamethason-CRH-Test (ACTH \uparrow)
 - CRH1-Rezeptor-Agonisten bewirken im Tier Schlafstörungen, Anorexie und verminderte sexuelle Aktivität



So führen schwere Depressionen oft zu vermehrter und ungebremster Ausschüttung von körpereigenem Kortison. Bei der Hyperaktivität der Stressachse zeigt sich der Cortisol-Spiegel im Basislevel erhöht, in der Phase dabei verschoben und in der Amplitude verflacht.

Endokrinologie und Depression

- Veränderung des Regelkreises „Thyroxin“
 - Augmentation mit T_3 und T_4 wirksam
 - z.T. erniedrigte T_3 -Spiegel bei Depressiven
 - abgeschwächte TSH-Antwort bei Depressiven
- Veränderung des Regelkreises „Geschlechtshormone“
 - Risiko postpartaler Depressionen
 - Erhöhtes Risiko einer Depression bei Frauen
 - Testosteronspiegel bei Männern und Depressionsrisiko umgekehrt proportional



Auch die Verbindung von Schilddrüsen- und Geschlechtshormonen mit depressiven Beschwerden ist allgemein bekannt und kann nachgewiesen werden.

Chronobiologie

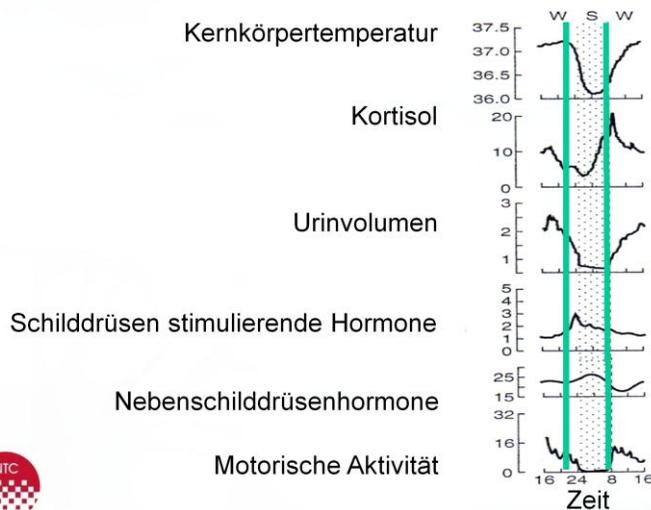
Zeitverschiebungen biologische Abläufe wurde bei der Depression gefunden:

- Schlaf
 - Durchschlafstörungen, Früherwachen
 - Veränderungen der Schlafarchitektur (REM-Latenzverkürzung, Vermehrung des REM-Schlafs)
 - Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus: Desynchronisation und Phasenvorverlagerung
 - Wechselwirkungen Hyperkortisolismus - Insomnie
- Tagesschwankungen: Morgentief
- Circadiane Rhythmik v.a. auch bei endokrinologischen Prozessen
- Saisonale Rhythmik (Winterdepression, Inzidenz-Peaks)



Etwas komplizierter sind die Zusammenhänge, die die Störungen des Schlafes und der circadianen und saisonalen Biorhythmik abbilden.

Beispiele für zirkadiane Rhythmen



Modifiziert nach Czeisler und Khalsa, 2000

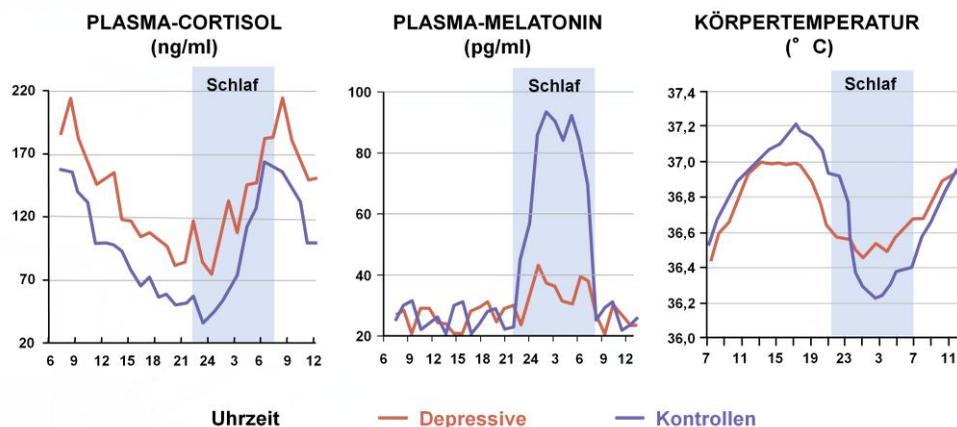
Einige physiologische Funktionen werden über zirkadiane Mechanismen reguliert;
Vertikale und schraffierte

Linien zeigen eine gewöhnliche Schlafperiode mit den entsprechenden zirkadian beeinflussten Parametern.

Der Schlaf-Wach-Zyklus ist einer der augenfälligsten zirkadianen Rhythmen bei Menschen, der bei Depressionen verändert ist.

Zirkadiane Rhythmik bei Depression:

Amplitudenabflachung und Phasenverschiebung



Nach E. Souetre et al., Biol Psychiatry .1988; 24: 336-340

Die Resynchronisierung zirkadianer Rhythmen bei depressiven Patienten stellt einen neuen Ansatz für die Behandlung der Depression dar.

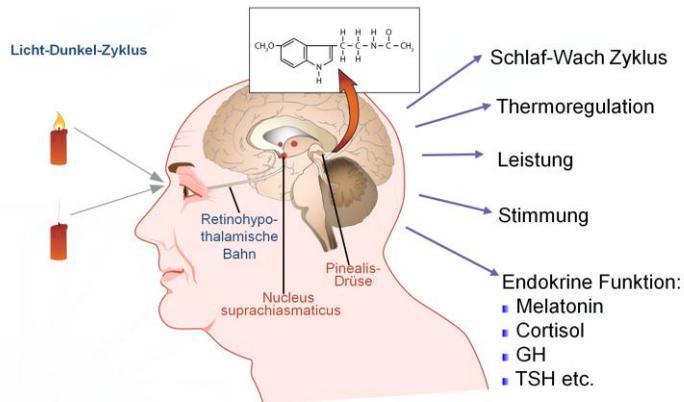
Der Plasma-Cortisolspiegel, der Plasma-Melatoninspiegel oder die Körperkerntemperatur sind bei depressiven Patienten häufig abgeflacht und phasenverschoben.

Eine Behandlung, die diese verschobenen zirkadianen Rhythmen wieder synchronisieren könnte, wäre daher ein neuer Ansatz für die Depressionsbehandlung.

Melatonin ist das Hormon, welches die Innere Uhr des Körpers und die zirkadianen Rhythmen reguliert. Die MT1- und MT2-Rezeptoren und auch die 5-HT_{2c}-Rezeptoren befinden sich im Nucleus suprachiasmaticus, der als die endogene Uhr bezeichnet wird.

Die innere Uhr:

Nucleus suprachiasmaticus im vorderen Hypothalamus



Dunkelheit → SCN → Nucleus paraventricularis (PVN)
→ Rückenmark → Zirbeldrüse → Melatonin-
ausschüttung → wirkt auf verschiedene Hirnstrukturen

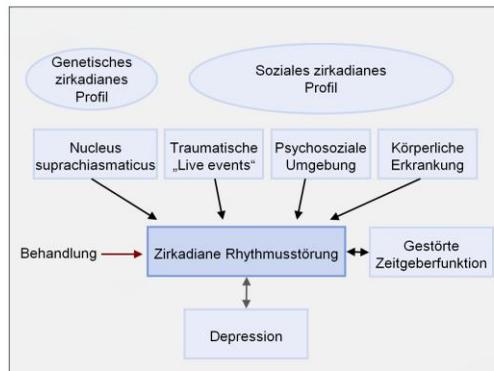
Die biologische Rhythmisierung von Körper und Psyche ist eng gekoppelt an den Nerven Kern „Nucleus suprachiasmaticus“ und der Pinealis-Drüse (die so genannte Zirbeldrüse), die für die Melatoninausschüttung zuständig ist. So führt Licht zur Aktivierung der „Inneren Uhr“ und zur Verringerung der Melatoninausschüttung mit Folge der Stabilisierung biologischer Rhythmen.

Therapieansatz:

Rhythmisierung

- Behandlungen, die gezielt zu einer Rhythmisierung führen sollen, sind:
 - Wachtherapie
 - Lichttherapie
 - Pharmakotherapie (Agomelatin)
- Effektiv scheint auch wiederkehrende Tagesstruktur zu sein

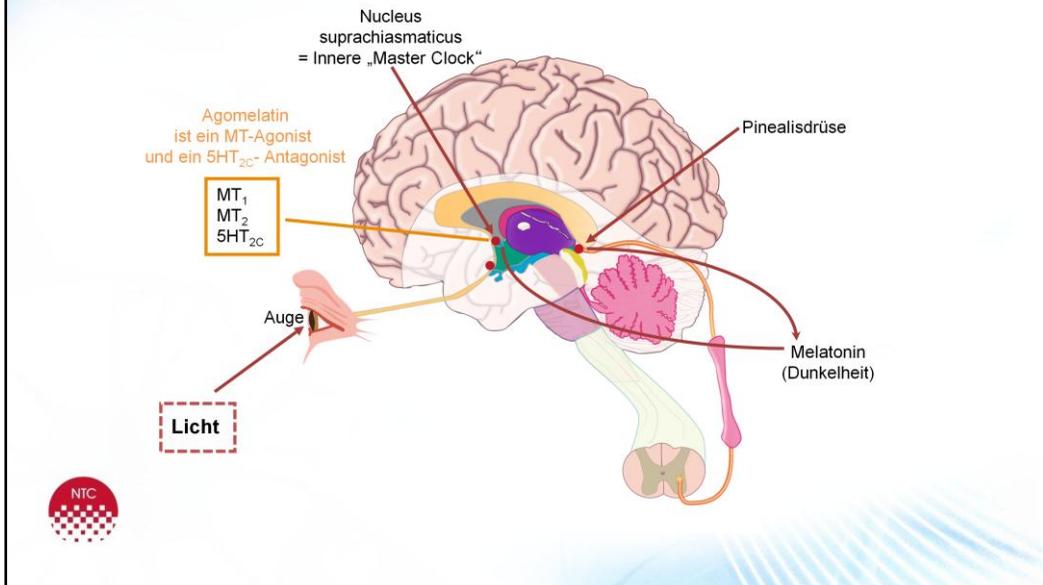
Modell der Depression als zirkadiane Rhythmusstörung



GÖRAN HAJAK, MICHAEL LANDGREBE: Depression als zirkadiane Rhythmusstörung - Wenn die Uhr das Verhalten steuert. Neurotransmitter 9/2010.

Heutige chronobiologische Erklärungsansätze versuchen, die Depression als zirkadiane Rhythmusstörung zu verstehen oder sie in enger Abhängigkeit davon zu sehen. Die Effekte der Wachtherapie und Lichttherapie sind gesichert und legen nahe, auch weitere Rhythmisierung des Tagesablaufes als antidepressiv zu betrachten. Jüngst gibt es aber auch einen pharmakologischen Ansatz.

MT und 5HT_{2c}-Rezeptoren vermitteln den pharmakologischen Effekt am SCN



Die Substanz Agomelatin aktiviert die MT-Rezeptoren der „inneren Uhr“ und schützt über die Antagonisierung des 5HT_{2c}-Rezeptors vor Störeinflüssen des Schlafes durch Serotonin. Melatonin wird von der Pinealdrüse nächtlich weniger ausgeschüttet. Folge ist eine biologische Rhythmisierung und eine Verbesserung von Schlaf und Schlafarchitektur.

Genetische Faktoren

- Erkrankungsrisiko um das Dreifache erhöht, wenn ein Elternteil oder Geschwister depressiv erkrankt ist
- Zwillingsuntersuchungen:
 - Eineiige Zwillinge: Konkordanz = 35-42%
 - Zweieiige Zwillinge: Konkordanz = 15-20%*
- Die Genetik der Depression ist multilokulär verankert. Positive Kopplungsbefunde wurden gefunden für die Chromosom 4, 5, 18, 21



* Hinweis: Die bipolare Störung zeigt eine größere Heredität

Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Ausbildung einer Depression ist gesichert. Zwillingsstudien zeigen: von 10 eineiigen Zwillingpaaren mit Depressionen erkrankten bei 4 Paaren beide Zwillinge im Verlauf des Lebens. Damit ist der genetische Anteil am Entstehen der Erkrankung hoch. Andererseits zeigt sich darin auch, dass der nichtgenetische Anteil größer ist als der genetische. Entwicklungsereignisse, Umwelteinflüsse und Aktualstressoren wie hormonelle Umstellungen, körperliche Erkrankung, Lifeevents wie Beziehungsverluste oder Konflikte bedingen mit, ob und wann eine Depression ausbricht.

Auswahl psychologische Entstehungsmodelle

- Aus der Lerntheorie
 - Verstärkerverlust (Skinner)
 - Gelernte Hilflosigkeit (Seligmann)
 - Depressiv-dysfunktionale Kognitionen (Beck)
- Aus der Tiefenpsychologie
 - Wendung gegen das Selbst
 - Selbstwertverlust
 - Misslungene Trauerarbeit
 - Orale Fixierungen oder Regressionen
- Aus der Psychophysiologie
 - Stresstheorien



Siehe auch den Themenblock „Spezifische Behandlung“