

Neurobiologie der Anhedonie

Zur Pathophysiologie eines bedeutenden Symptoms der depressiven Störung

Ergebnisse experimenteller und klinischer Studien sowie Befunde der funktionellen Bildgebung liefern Hinweise dafür, dass Depressionen mit funktionellen Veränderungen im mesolimbischen Belohnungssystem einhergehen [21, 24]. Da dieses System eine zentrale Rolle in der Generierung motivationalen Verhaltens spielt, wird es als Korrelat der klinischen Leitsymptome Anhedonie und Antriebslosigkeit diskutiert. Im folgenden Artikel soll die „Anhedoniehypothese“, d. h. die Annahme, dass funktionelle Veränderungen im Belohnungssystem das neurobiologische Korrelat der Anhedonie darstellen, kritisch untersucht werden [39]. Welche Hintergründe rechtfertigen es, diesen Zusammenhang anzunehmen? Welche neuen diagnostischen oder therapeutischen Möglichkeiten ergeben sich aus dieser Hypothese? Die referierten Untersuchungen und Überlegungen zur Anhedonie beziehen sich dabei stets auf die Symptomatik bei der depressiven Störung. Sie lassen sich nicht generell auf ähnliche klinische Erscheinungsbilder im Rahmen anderer psychiatrischer Krankheiten (z. B. Negativsymptomatik) übertragen.

Anhedonie und Depression

Dass Veränderungen im mesolimbischen Belohnungssystem klinisch relevant sind, ist seit den neurobiologischen Erkenntnissen zu Abhängigkeitserkrankungen unbestritten. Wie im Folgenden erläutert wird, haben diese Erkenntnisse die Annahme gestützt, dass das System auch in der Genese affektiver Erkrankungen eine besondere Rolle spielen könnte.

In Tiermodellen sowie in Studien der funktionellen Bildgebung beim Menschen zeigte sich, dass das dopaminerge Belohnungssystem eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Abhängigkeit spielt [38]. Nicht nur das vorübergehende Gefühl von Euphorie und Wohlbefinden, das durch den Konsum der Droge ausgelöst wird, scheint über das Belohnungssystem vermittelt zu sein. Vermutlich fungieren hier endogene Endorphine als Neurotransmitter [3]. Auch für die Entwicklung von Suchtverhalten („craving“) werden Funktionen des mesolimbischen Belohnungssystems als zentral angesehen: das belohnungsassoziierte Lernen und die motivationale Komponente des Netzwerks. Diese durch den Botenstoff Dopamin vermittelten Funktionen scheinen durch Sensitivierungsmechanismen verändert und bilden durch übersteigerte Reaktionen die Grundlage zur Entwicklung der Abhängigkeit [1].

Zu den Diagnosekriterien der Abhängigkeitserkrankungen gehört auch das substanzspezifische Entzugssyndrom, das sich in somatischen und psychischen Symptomen äußert, die der Wirkung der Droge entgegengesetzt sind. So handelt es sich beispielsweise beim Opioidentzugssyndrom um einen Symptomenkomplex aus körperlichen Beschwerden einerseits und dem intensiven Erleben von Dysphorie andererseits. Diese emotionale Komponente trägt zur Aufrechterhaltung des Drogenmissbrauchs bei und bietet gleichzeitig eine mögliche Erklärung für die hohe Anzahl affektiver Störungen in diesem Patientenkollektiv [16].

Der Zusammenhang zur Abhängigkeitserkrankung legt die Vermutung nahe, dass die neurobiologischen Grundlagen der Dysphorie ebenfalls im mesolimbischen Belohnungssystem zu suchen sind. Parallel zur Entwicklung von Suchtverhalten durch Sensitivierungs- und Anpassungsvorgänge im Belohnungssystem gibt es Evidenz dafür, dass entgegengesetzte Phänomene, die für die Entwicklung affektiver Störungen eine Rolle spielen, durch eine Minderfunktion desselben Systems bedingt sein könnten [24]. Modellen zufolge lassen sich insbesondere die Anhedonie und Antriebslosigkeit – Kernsymptome der depressiven Störung – auf eine Dysfunktion des Belohnungssystems zurückführen [21].

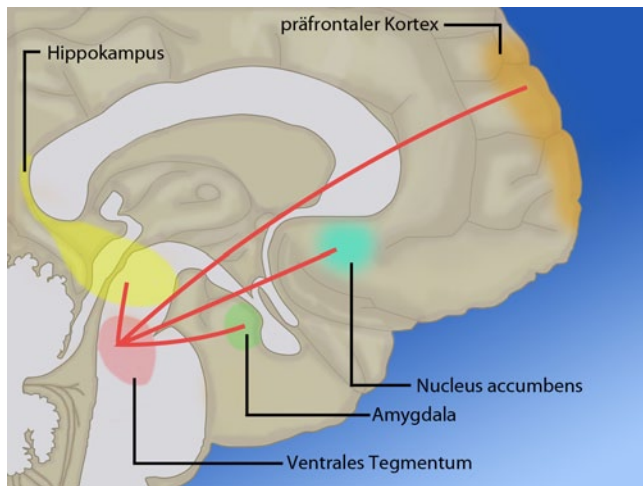


Abb. 1 ◀ Dopaminerge Verknüpfungen im mesolimbischen Belohnungssystem. (Mit freundl. Genehmigung von S.R. Kuhlmann)

Das Belohnungssystem – Strukturen und Funktionen

Das mesolimbische Belohnungssystem übernimmt die komplexe Aufgabe, Belohnungen und motivationale Hinweisreize wahrzunehmen, zu bewerten und belohnungsgerichtetes Verhalten zu initiieren. Mit dieser Funktion schafft es eine wichtige Basis für motiviertes und zielgerichtetes Verhalten.

Neurales Korrelat des Systems ist ein Netzwerk, das sich aus der dopaminergen Verbindung des ventralen Tegmentums mit dem Nucleus accumbens (NAcc, ein Teil des ventralen Striatums) einerseits und dem präfrontalen Kortex andererseits zusammensetzt (■ **Abb. 1**). In tierexperimentellen und funktionellbildgebenden Studien beim Menschen hat sich die Verbindung dieser drei Strukturen bestätigt, sodass ihr Zusammenwirken als funktionelles Netzwerk aufzufassen ist und auch als mesolimbisch-mesokortikale Funktionsschleife bezeichnet wird [30]. Den genannten Hauptstrukturen können spezifische Aufgaben bei der Verarbeitung belohnungsassoziierter Prozesse zugeordnet werden [37].

Dem NAcc kommt eine Schlüsselrolle innerhalb des Belohnungssystems zu, die sich insbesondere an den neuroanatomischen Projektionen zeigt: Neben den dopaminergen Projektionen aus dem Mittelhirn integriert das Kerngebiet Afferenzen aus Regionen, die für die Emotionsverarbeitung von Bedeutung sind, wie die Amygdala und der mediale präfrontale Kortex. Es erhält weiterhin Informa-

tionen aus motorischen Regionen und aus neuronalen Arealen, die in der Gedächtnisverarbeitung eine Rolle spielen, insbesondere aus dem Hippokampus [26]. Als Verbindung zwischen Arealen der Emotionsregulation und Regionen der motorischen Kontrolle kommt dem NAcc eine besondere Bedeutung in der Generierung zielgerichteten Verhaltens zu: Bei Nagern nimmt belohnungsgerichtetes Verhalten ab, wenn weniger Dopamin aus der Shell-Region des NAcc zur Verfügung steht [20]. Dieser Befund ist konsistent mit der Idee, dass der NAcc motorische Antworten im Zusammenhang mit Belohnung initiiert, wie in Untersuchungen an gesunden Probanden gezeigt werden konnte [25]. Weiterhin besteht ein Zusammenhang mit der subjektiven Motivationslage: Die Aktivierung im ventralen Striatum steigt mit zunehmender intrinsischer Motivation an, wie sich in einer fMRT (funk-

tionelle Magnetresonanztomographie)-Studie zum Geldgewinn zeigen ließ [10]. Diese Befunde erklären, warum das ventrale Striatum mitunter als „Tor der Motivation“ [29] aufgefasst wird, das emotional bewertete Impulse in zielgerichtetes Verhalten umsetzt.

Studien der funktionellen Bildgebung haben gezeigt, dass der NAcc selektive Aktivierungen in der Erwartung und dem Erhalt von Belohnung zeigt und zwar sowohl für primäre Verstärker wie attraktive Gesichter [2], Musik [6] oder Schokolade [31] als auch für sekundäre Verstärker wie Geld [9].

Auch das Empfinden hedonischer Gefühle geht mit einer Aktivierung im NAcc einher: Mithilfe der fMRT konnte gezeigt werden, dass die durch Applikation von Amphetaminen ausgelöste Euphorie der Probanden positiv mit der funktionellen Aktivierung im NAcc korrelierte [11].

Mit den vorgestellten Funktionen des Belohnungssystems bietet dieses Netzwerk alle Voraussetzungen, um ein Gefühl von Freude zu ermöglichen: Die Fähigkeit, potenziell belohnende Stimuli zu detektieren („arousal“), sie auf ihre hedonische Relevanz zu prüfen („appraisal“) und die Emotion auszudrücken („expression“) [15]. Berridge und Robinson unterteilen die Funktionen des Belohnungssystems in drei Komponenten:

- „wanting“ (Wollen, Anstreben),
- „liking“ (Mögen) und
- belohnungsassoziertes Lernen.

Dabei ist mit dem Begriff „liking“ der *hedonische* Effekt beim Erhalt von Beloh-

Hier steht eine Anzeige.

nungen gemeint, d. h. das erlebte positive Gefühl von Belohnung. Diese Komponente des Systems wird durch Opioidneurotransmission moduliert und ist somit in der pharmakologischen Endstrecke vom dopaminergen Belohnungssystem zu differenzieren. Mit „wanting“ wird die *motivationale* Komponente von Belohnung umschrieben, also die anziehende Wirkung, die einem Stimulus zugeschrieben wird und entweder primär ausgebildet oder erlernt worden ist. Grundlage dieser Komponente ist das vorgestellte dopaminerge Netzwerk [3].

Gemäß der differenzierten Betrachtung der Funktionen des Belohnungssystems wurde von Treadway et al. vorgeschlagen, in der Analyse des Symptoms der Anhedonie die intrinsische Motivation von dem Empfinden von Euphorie und Freude zu unterscheiden [34]. Insbesondere das motivationale Defizit im Rahmen der Anhedonie scheint mit funktionellen Änderungen im mesolimbischen Belohnungssystem zu korrelieren.

Evidenz für die Anhedoniehypothese

In Nagetiermodellen der Depression konnte gezeigt werden, dass das neuronale Belohnungssystem bei Tieren, die sozialem Stress und damit einem Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer depressiven Störung ausgesetzt sind, funktionell gestört ist. Dieser Effekt ließ sich durch langfristige Applikation von Antidepressiva antagonisieren und erscheint daher sowohl pathophysiologisch als auch therapeutisch relevant [4].

Bildgebende Studien haben weitere Evidenz für depressionsbedingte funktionelle Störungen in den Strukturen des Belohnungssystems geliefert. Mithilfe der Positronenemissionstomographie (PET) wurde bei insgesamt 60 Patienten mit unipolarer und bipolarer Depression gezeigt, dass einzelne Symptome der depressiven Störungen unterschiedlichen neuronalen Aktivierungsmustern zugeordnet werden können [12]. Dunn et al. [12] stellten einen reduzierten Glukosemetabolismus im anteroventralen Nucleus caudatus und Putamen dar, der negativ mit der Ausprägung eines Symptomkomplexes um Anhedonie und Antriebslosigkeit korrelierte.

Nervenarzt 2013 · 84:590–595 DOI 10.1007/s00115-012-3654-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

S.R. Kuhlmann · H. Walter · T.E. Schlöpfer

Neurobiologie der Anhedonie. Zur Pathophysiologie eines bedeutenden Symptoms der depressiven Störung

Zusammenfassung

Anhedonie – definiert als der Verlust der Fähigkeit, Freude zu empfinden, in Situationen, die früher Freude bereitet haben – ist ein wesentliches diagnostisches Merkmal der depressiven Störung. So stellt dieses Symptom gemäß den Kriterien der ICD-10 und des DSM-IV eines der drei Hauptsymptome der Erkrankung dar und ist somit für die Diagnose der depressiven Störung essenziell. In den letzten Jahren gelang es, anhand tierexperimenteller Studien und durch Projekte zur funktionellen Bildgebung, neue Erklärungsmodelle zur Pathophysiologie der Anhedonie zu entwickeln. Die Hypothese, dass funktionelle Veränderungen im mesolimbischen Belohnungssystem das neuronale Korrelat des Symptoms darstellen könnten, hat zu einem

neuen Verständnis depressiver Störungen beigetragen und ermöglicht es, neue Therapieoptionen für bisher therapieresistente Fälle zu prüfen. Unter Einsatz der tiefen Hirnstimulation wird erprobt, ob sich die Anhedoniesymptomatik durch eine lokale und reversible Beeinflussung der neuronalen Aktivität in Strukturen des Belohnungssystems behandeln lässt. Der Artikel gibt einen kritischen Überblick über die Hintergründe dieser Therapieansätze und beleuchtet bisherige Ergebnisse der Studien.

Schlüsselwörter

Abhängigkeit · Anhedonie · Depression · Mesolimbisches Belohnungssystem · Tiefe Hirnstimulation

The neurobiology of anhedonia. The pathophysiology of an important symptom in depressive disorders

Summary

The phenomenon of anhedonia, the inability to experience pleasure, is one of the essential elements for the diagnosis of depressive disorders. According to the criteria of both the ICD-10 and the DSM-IV, the presence of this symptom is crucial for the diagnosis of depressive disorders. In recent years scientific approaches using animal studies and projects of functional imaging have allowed the development of a new concept of the pathophysiology of anhedonia. The hypothesis that functional changes within the mesolimbic reward system could represent the neural correlate of anhedonia has contributed to a new concept of depressive dis-

orders and allows testing of new therapeutic options for patients suffering from very resistant forms of depression. By using the method of deep brain stimulation present clinical studies try to ascertain whether the symptom of anhedonia can be alleviated by influencing the neural activity of the reward system. This article will give a critical overview about the background for new therapeutic approaches and illuminates the results of these studies.

Keywords

Addiction · Anhedonia · Depression · Mesolimbic reward system · Deep brain stimulation

Dieses Ergebnis ließ sich in der Fall-Kontroll-Studie von Keedwell et al. [21] replizieren. Unter Einsatz der funktionellen Bildgebung führten gesunde Kontrollprobanden und depressive Patienten die Aufgabe durch, sich anhand persönlich relevanter Stimuli in fröhliche oder traurige Stimmungen zu versetzen. Es wurde gezeigt, dass bei der Aufgabe, sich in positive Stimmung zu versetzen, die Aktivierung im NAcc umso geringer nachweisbar war, je stärker die Anhedoniesymptomatik ausgeprägt war. Ähnliche Aktivierungsmuster und ihr Zusammenhang

zur Anhedonie bei depressiven Patienten wurden in Studien aufgezeigt, in denen glückliche Gesichter [33] oder positiv besetzte Worte als Belohnungsstimuli eingesetzt wurden [13].

In einer strukturellen Untersuchung mit gesunden Kontrollprobanden wurde festgestellt, dass die Ausprägung subklinischer Anhedonie negativ mit dem Volumen des ventralen Striatums korrelierte [17].

Auf behavioraler Ebene konnte gezeigt werden, dass sich die Motivationslage für Belohnung bei Patienten mit depres-

siver Störung von derjenigen bei gesunden Kontrollprobanden unterscheidet. In einem Wort-Wiedererkennungs-Test, der durch Geldgewinn belohnt wurde, zeigten sich die gesunden Kontrollprobanden bemüht, ihren Verdienst durch taktisches Spiel zu maximieren. In der Patientengruppe konnte hingegen keine Verhaltensänderung in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit der Belohnung festgestellt werden [18].

Eigene Untersuchungen zum Belohnungsverhalten depressiver Patienten bestätigen dieses Ergebnis. In einem behavioralen Belohnungsexperiment mit attraktiven Gesichtern als belohnendem Stimulus, das bei gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit unipolarer Depression (je $n=15$) eingesetzt wurde, fanden sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede im Belohnungsverhalten. Die Motivation der Patienten, sich aktiv für eine Belohnung einzusetzen, zeigte sich vermindert.

Auch in Untersuchungen der Reaktion auf Amphetamine wurde die funktionelle Störung im mesolimbischen Belohnungssystem bei depressiven Patienten belegt. Es ließ sich zeigen, dass Aktivierungen in den Regionen des präfrontalen Kortex und des Striatums bei depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden qualitative Veränderungen aufwiesen [35, 36].

Einschränkend ist hinzuzufügen, dass die bisherigen Erkenntnisse zur Anhedoniehypothese noch keinen Eingang in die alltägliche klinische Praxis gefunden haben. So spielt das dopaminerge mesolimbische System bisher lediglich eine untergeordnete Rolle in der pharmakologischen Therapie der Depression. Gegenstand aktueller klinischer Forschung sind darüber hinaus die Fragen, ob das bisherige Modell zum dopaminergen System allen Aspekten der Anhedoniesymptomatik gerecht wird und wie dessen Funktion durch andere Neurotransmittersysteme (wie beispielsweise durch serotonerge oder noradrenerge Transmission) beeinflusst wird [27, 32].

Um die klinische Relevanz der Anhedoniehypothese zu prüfen, sind Erkenntnisse auf neurobiologischer Basis relevant, die sich aus ersten therapeutischen Anwendungen ergeben haben.

Tiefe Hirnstimulation bei therapieresistenter Depression

Erste Ansätze, die Erkenntnisse um die Pathophysiologie des Hauptsymptoms therapeutisch zu nutzen, haben das Ziel, die Anhedoniesymptomatik gezielt zu beeinflussen, um neue Behandlungsmöglichkeiten für therapieresistente Depressionen zu entwickeln. Anders als etablierte Therapieverfahren wie die Elektrokonvulsions- oder Pharmakotherapie, die Depressionen als globales neuronales Defizit im menschlichen Gehirn behandeln, ist es Ziel neuer Methoden, einzelne neuronale Schaltkreise gezielt zu beeinflussen [8, 29].

Geleitet von der Evidenz für die Anhedoniehypothese entstand der Ansatz, die Methode der tiefen Hirnstimulation (THS) im Kerngebiet des NAcc zu prüfen. Durch gezielte Stimulation des Kerngebiets soll die Dysfunktion im mesolimbischen Belohnungssystem beeinflusst werden, um das Kernsymptom der Erkrankung zu behandeln. Ziel ist es, insbesondere das motivationale Defizit im Rahmen der Anhedoniesymptomatik zu verbessern, um einen antidepressiven Effekt erzielen zu können [5, 29].

Exkurs: Die Methode der tiefen Hirnstimulation

Die Methode der THS wird vorrangig zur Behandlung von Bewegungsstörungen eingesetzt und gehört in der Neurologie zu den etablierten Therapieverfahren. Prinzip ist die stereotaktische Implan-

tation von Mikroelektroden in Kerngebiete, die für die Hauptsymptome der zu behandelnden Krankheit pathophysiologisch bedeutsam sind. Die Elektroden sind über Drähte mit einem dauerhaft implantierten Neurostimulator verbunden, der subkutan in der Infraklavikularregion eingesetzt wird und extern gesteuert werden kann. Die Stimulationsparameter werden abhängig vom klinischen Bild individuell eingestellt, sodass das Verhältnis von Wirkung und unerwünschter Nebenwirkung für den einzelnen Patienten optimiert werden kann [19]. Die neurobiologischen Mechanismen, auf denen die Effekte der THS beruhen, sind noch nicht ausreichend aufgeklärt. Diskutiert wird, dass die hochfrequente Stimulation zu einer funktionellen Läsion des umgebenden Gewebes führt [28]. Die veränderte neuronale Aktivität im Kerngebiet, das die Mikroelektroden umgibt, bedingt sekundäre Effekte in funktionell assoziierten Arealen. So ist nachvollziehbar, dass durch die THS neuronale Schaltkreise in ihrer Aktivität beeinflusst werden können [8]. Der klinische Effekt der Methode ist somit nicht allein auf die lokale Wirkung, sondern vielmehr auf die Veränderung in einem funktionellen Netzwerk zurückzuführen.

Hypothesen und erste Ansätze

Die bisherigen Ergebnisse aus der Therapiestudie zur THS im NAcc erscheinen viel versprechend: Im Kollektiv von 10 Patienten zeigte sich eine Responderate von 50% nach einem Jahr chronischer Stimu-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

lation [5]. Dieser Erfolg ist vor allem angesichts der extremen Therapieresistenz der behandelten Fälle interessant. Anhand klinischer Selbst- und Fremdeinschätzungsbögen ließen sich darüber hinaus spezifische antidepressive und anxiolytische Effekte der Therapie nachweisen, welche die Hypothese zur Wirkungsweise der Therapie bestärken. So verbesserte sich in der Gruppe der „Responder“ insbesondere die Symptomatik der Anhedonie. Deren Ausprägung wurde anhand der Anzahl positiver Aktivitäten, welche die Patienten im Untersuchungszeitraum durchführen konnten, gemessen. Inwiefern diese Selbsteinschätzung verlässlich in der Lage ist, Anhedonie abzubilden, bleibt zu diskutieren, ist aber in der Psychotherapieforschung akzeptiert. Dennoch bleibt die Entwicklung reliabler Parameter zur Erfassung der Anhedonie bzw. der intrinsischen Motivationslage ein Desiderat.

Weltweit liegen inzwischen publizierte Ergebnisse von rund 50 Patienten mit therapierefraktären Depressionen vor, die in 9 Therapiestudien mit der Methode der THS behandelt werden [14]. Dabei wird die THS außer im Nucleus accumbens an verschiedenen anderen Zielstrukturen erprobt. Es liegen detaillierte Berichte über die Anwendung der THS im subgenualen zingulären Kortex (Brodmann-Areal Cg25; [22]) sowie im anterioren Schenkel der Capsula interna [23] vor, die ähnliche Therapieerfolge verzeichnen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist stets zu beachten, dass es sich bei den Patienten um wenige besonders therapierefraktäre Fälle handelt und sich die Erfahrungen nur sehr eingeschränkt auf Patientenkollektive im klinischen Alltag übertragen lassen. Der genaue Wirkmechanismus am Ort der Stimulation sowie die Mechanismen auf zellulärer Ebene, die den therapeutischen Effekten zugrunde liegen, sind noch nicht ausreichend aufgeklärt. Die bisherigen Studien liefern Hinweise dafür, dass die therapeutischen Effekte auf einer verstärkten dopaminergen Transmission beruhen könnten, abschließend beurteilen lässt sich die Frage mit den bisher eingesetzten Methoden jedoch nicht.

Dennoch liefern die vorläufigen Ergebnisse Hinweise auf spezifische therapeutische Effekte bei Patienten, deren Symptomatik durch keine andere Therapie ge-

bessert werden konnte. Darüber hinaus erscheint die Therapiemethode bisher relativ nebenwirkungsarm. Unerwünschte Effekte sind entweder auf die Operation (Blutungen, Infektionen) oder auf die Stimulation (psychomotorische Verlangsamung, Hypomanie) zurückzuführen. Die referierten Berichte gehen davon aus, dass die Nebenwirkungen vorübergehender Natur und durch Anpassung der Stimulationsparameter reversibel sind [28]. Langfristige Folgen können angesichts der geringen Fallzahlen der Studien sowie der kurzen Erfahrung mit der Therapiemethode aber noch nicht ausreichend eingeschätzt werden. Insbesondere ist fraglich, ob komplexere Veränderungen auf psychiatrischer oder neuropsychologischer Ebene den bisher verwendeten Beobachtungsverfahren entgehen (vgl. dazu metaanalytische Untersuchungen zu Nebenwirkungen bei neurologischen Indikationen [7]). Auch daher ist es essenziell, hohe ethische Standards anzulegen, um die Indikation zur Anwendung der neuen Therapiemethode zu prüfen und diese auch in Zukunft kritisch zu evaluieren.

Neue Fragestellungen

Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen ist die Frage, welche Position der Elektroden den größten therapeutischen Effekt erzielen könnte. Die Erfahrung, dass die Stimulation verschiedenster Areale depressive Symptome potenziell verbessern kann, scheint dem hypothesengeleiteten Ansatz der einzelnen Studien zu widersprechen. Eine mögliche Erklärung findet sich in der Hypothese, dass durch die THS nicht nur die Orte der Elektrodenimplantation stimuliert werden, sondern ein Netzwerk neuronaler Regionen moduliert wird, die anatomisch und funktionell verbunden sind [8]. Anhand der Simulation elektrischer Felder lässt sich abschätzen, wie sich der elektrische Strom im neuronalen Gewebe um die Elektroden der THS herum verteilt. Mit dieser Technik zeigten Coenen et al. [8], dass die THS der drei präsentierten Zielregionen möglicherweise Teile des medialen Vorderhirnbündels mit beeinflusst. Diese Struktur spielt innerhalb des Belohnungssystems eine Schlüsselrolle, da sie in die Generierung positiver affektiver Zustände und in-

trinsischer Motivation involviert ist. Aufgrund ihrer Analysen stellen die Autoren die Hypothese auf, dass der therapeutische Effekt in allen drei referierten Therapiestudien auf die Beeinflussung des mesolimbischen Belohnungssystems zurückzuführen sein könnte.

Diese Ansätze, die noch empirisch zu überprüfen sind, veranschaulichen, dass die Therapiestudien neue Behandlungsoptionen für therapiereistente Depressionen aufzeigen und dabei gleichzeitig zu einem besseren Verständnis der neurobiologischen Grundlagen der Depression beitragen können.

Schlussfolgerungen

Erkenntnisse zur Neurobiologie der Anhedonie und ihr Stellenwert als ein zentrales Symptom der depressiven Störung haben zu einem grundsätzlich neuen Verständnis der Erkrankung beigetragen und ermöglichen es, neue Behandlungsformen zu prüfen. Im klinischen Alltag sollte aus Sicht der Autoren den Symptomen der Anhedonie und der Antriebslosigkeit eine größere Bedeutung beigemessen werden. Die Erkenntnisse zu den neurobiologischen Grundlagen des Symptoms der Anhedonie bestätigen, dass es eine zentrale Rolle in der Entstehung der Depression einnimmt. Folglich sollte dessen Beeinflussung insbesondere in der psychotherapeutischen Behandlung der Depression vermehrt in den Vordergrund rücken, um langfristige Therapieerfolge erreichen zu können.

Auch die ersten Erfahrungen mit der THS bei therapiereistenten Depressionen zeigen, dass der Zusammenhang zwischen Dysfunktionen des Belohnungssystems und der depressiven Störung nicht mehr ausschließlich Gegenstand der Grundlagenforschung ist, sondern für Diagnostik und Therapie relevant wird. Aus den referierten Therapiestudien, die bisher experimentellen Status haben, ergeben sich neue Fragestellungen: In Zukunft sollte untersucht werden, welcher Stimulationsort für die Therapie der depressiven Störung am besten geeignet ist. Dazu sind randomisierte Studiendesigns mit größeren Patientenkollektiven notwendig, die es auch ermöglichen würden, langfristige Wirkungen und Nebenwirkungen der tiefen Hirn-

stimulation einzuschätzen. In tierexperimentellen Studien sollte parallel das Ziel verfolgt werden, den Wirkmechanismus am Ort der Stimulation aufzuklären, um die Grundlagen der Therapie besser nachvollziehen zu können. Aufgrund der heterogenen Erfahrungen mit der Neuromodulation ist es essenziell, ein Publikationsungleichgewicht zu verhindern: Nur wenn auch Fälle, die keinen Therapieerfolg verzeichnen können, der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden, kann die neue Therapiemethode ausreichend kritisch evaluiert werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T.E. Schläpfer

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
schlaepf@jhmi.edu

Interessenkonflikte. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehung hin: Forschungsförderung durch Medtronic Inc.

Literatur

- Abler B, Erk S, Walter H (2005) Das menschliche Belohnungssystem – Erkenntnisse der funktionellen Bildgebung und klinische Implikationen. *Nervenheilkunde* 24:167–176
- Aharon I, Etcoff N, Ariely D et al (2001) Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron* 32:537–551
- Berridge KC, Robinson TE (2003) Parsing reward. *Trends Neurosci* 26:507–513
- Berton O, McClung CA, Dileone RJ et al (2006) Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 311:864–868
- Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A et al (2010) Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:110–116
- Blood AJ, Zatorre RJ (2001) Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:11818–11823
- Christen M, Bittlinger M, Walter H et al (2012) Dealing with side effects in deep brain stimulation: lessons learned from stimulating the STN. *AJOB Neuroscience* 2:37–43
- Coenen VA, Schlaepfer TE, Maedler B et al (2010) Cross-species affective functions of the medial forebrain bundle. Implications for the treatment of affective pain and depression in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 35:1971–1981
- Cohen MX, Young J, Baek JM et al (2005) Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. *Brain Res Cogn Brain Res* 25:851–861
- Delgado MR, Stenger VA, Fiez JA (2004) Motivation-dependent responses in the human caudate nucleus. *Cereb Cortex* 14:1022–1030
- Drevets WC, Gautier C, Price JC et al (2001) Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry* 49:81–96
- Dunn RT, Kimbrell TA, Ketter TA et al (2002) Principal components of the Beck Depression Inventory and regional cerebral metabolism in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry* 51:387–399
- Epstein J, Pan H, Kocsis JH et al (2006) Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry* 163:1784–1790
- Giacobbe P, Mayberg HS, Lozano AM (2009) Treatment resistant depression as a failure of brain homeostatic mechanisms: implications for deep brain stimulation. *Exp Neurol* 219:44–52
- Gorwood P (2008) Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci* 10:291–299
- Handelsman L, Aronson MJ, Ness R et al (1992) The dysphoria of heroin addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse* 18:275–287
- Harvey PO, Pruessner J, Czechowska Y et al (2007) Individual differences in trait anhedonia: a structural and functional magnetic resonance imaging study in non-clinical subjects. *Mol Psychiatry* 12:703, 767–775
- Henriques JF, Davidson RJ (2000) Decreased responsiveness to reward in depression. *Cogn Emot* 14:711–724
- Hilker R, Benecke R, Deuschl G et al (2009) Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom – Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt* 80:646–655
- Ito R, Robbins TW, Everitt BJ (2004) Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nat Neurosci* 7:389–397
- Keedwell PA, Andrew C, Williams SC et al (2005) The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 58:843–853
- Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P et al (2008) Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 64:461–467
- Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR et al (2009) Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 65:267–275
- Martin-Soelch C (2009) Is depression associated with dysfunction of the central reward system? *Biochem Soc Trans* 37:313–317
- McClure SM, York MK, Montague PR (2004) The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of fMRI. *Neuroscientist* 10:260–268
- Nauta WJ, Domesick VB (1984) Afferent and efferent relationships of the basal ganglia. *Ciba Found Symp* 107:3–29
- Ossewaarde L, Verkes RJ, Hermans EJ et al (2011) Two-week administration of the combined serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine augments functioning of mesolimbic incentive processing circuits. *Biol Psychiatry* 70:568–574
- Schlaepfer TE, Bewernick B, Kayser S et al (2011) Modulating affect, cognition, and behavior – prospects of deep brain stimulation for treatment-resistant psychiatric disorders. *Front Integr Neurosci* 5:29
- Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C et al (2008) Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33:368–377
- Schultz W (2006) Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 57:87–115
- Small DM, Zatorre RJ, Dagher A et al (2001) Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 124:1720–1733
- Stoy M, Schlagenhaut F, Sterzer P et al (2012) Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J Psychopharmacol* 26(5):677–688
- Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P et al (2005) A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 57:201–209
- Treadway MT, Zald DH (2011) Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 35:537–555
- Tremblay LK, Naranjo CA, Cardenas L et al (2002) Probing brain reward system function in major depressive disorder: altered response to dextroamphetamine. *Arch Gen Psychiatry* 59:409–416
- Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ et al (2005) Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry* 62:1228–1236
- Walter H, Abler B, Ciaramidaro A et al (2005) Motivating forces of human actions. Neuroimaging reward and social interaction. *Brain Res Bull* 67:368–381
- Wise RA (1996) Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 6:243–251
- Wise RA (2008) Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res* 14:169–183

Hier steht eine Anzeige.

