

“Longitudinal Changes in Structural Connectivity in Young People at High Genetic Risk for Bipolar Disorder”, Roberts et al., 2022, JAMA Psychiatry.

Fragestellung: Unterscheiden sich die neuronalen Faserverbindungen zwischen Proband*innen mit einem hohen familiären Risiko für eine bipolare Störung und einer Kontrollgruppe ohne familiärer Geschichte psychischer Erkrankungen?

Hintergrund: Laut aktuellen Studien sind bei der bipolaren Erkrankung neuronale Verbindungen zwischen emotionalen und kognitiven Gehirnzentren gestört. Dadurch kann nicht ausreichend kognitive Kontrolle über emotionale Prozesse ausgeübt werden. Dabei ist jedoch nicht klar, ob bestehende neurologische Veränderungen einen Vulnerabilitätsfaktor darstellen oder eine Folge der Erkrankung sind. Die Erforschung von „Hoch-Risikogruppen“ ermöglicht die Identifikation von Faktoren, welche das Auftreten einer Erkrankung bevorteilen oder es verhindern. Längsschnittstudien erlauben es dabei, „regelhafte“ Veränderungen im Rahmen der allgemeinen Gehirnentwicklung von krankheitsrelevanten „Fehlverdrahtungen“ zu trennen.

Patienten und Methodik: In dieser Längsschnittstudie wurden, in einem zeitlichen Abstand von zwei Jahren, strukturelle Gehirnveränderungen an 183 Individuen (zwischen 12-30 Jahren) erhoben. Mit der dabei verwendeten Technik der diffusions-gewichteten Bildgebung (*diffusion weighted imaging, DWI*) konnte die Integrität neuronaler Faserverbindungen zwischen 512 kortikalen und subkortikalen Gehirnregionen, sowie deren Veränderungen im Verlauf der Untersuchung untersucht werden. Die Stichprobe bestand aus zwei Gruppen – 97 der Proband*innen waren Verwandte ersten Grades einer Person mit bipolarer Erkrankung und hatten ein hohes Risiko selbst an der bipolaren Störung zu erkranken. Die Kontrollgruppe (N=86) bestand aus Proband*innen, ohne familiärer Geschichte psychischer Erkrankungen.

Ergebnisse: In beiden Gruppen wurden Veränderungen in Netzwerkverbindungen beobachtet, die der generellen Gehirnreifung zugeschrieben werden können. Darüber hinaus unterschieden sich die Faserverbindungen zwischen der Hoch-Risiko- und Kontroll-Gruppe in einem weitläufigen fronto-okzipitalen Netzwerk. Dieses verband inferiore und laterale Strukturen der linken Hemisphäre (Insula, inferiorer und medialer Präfrontalkortex, Thalamus und Nucleus Caudatus) mit posterioren und medialen Strukturen der rechten Hemisphäre (superiorer und inferiorer Okzipitalkortex, Cuneus und Precuneus). Entsprechend einer regelhaften Gehirnentwicklung verstärkten sich in der Kontrollgruppe die neuronalen Verbindungen zwischen diesen Regionen im Verlauf der Untersuchung. Bei den ‚Hoch-Risiko-Proband*innen‘ konnte hingegen das Gegenteil beobachtet werden – in dieser Gruppe nahmen die neuronalen Verbindungen innerhalb dieses Netzwerks ab.

Schlussfolgerungen: Während der späten Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter findet eine substanzielle Reorganisation struktureller Gehirn Netzwerke statt. Bei Proband*innen mit einem hohen Risiko für eine bipolare Störung, scheinen sich manche dieser Verbindungen nicht ausreichend auszubilden. Einige der betroffenen Gehirnareale – z.B. der linke inferiore Präfrontalkortex und die Inselrinde – verbinden limbische, emotionale Areale (wie z.B. den Hypothalamus) mit Zentren exekutiver, kognitiver Kontrolle. Veränderungen innerhalb dieses Netzwerks könnten die Entstehung affektiver Dysregulation und Enthemmung bei der bipolaren Störung widerspiegeln. Diese Befunde könnten dabei helfen, das Entstehen einer bipolaren Störung bzw. die Resilienz dagegen besser zu verstehen und vorherzusagen und gezielt Interventionsprogramme dagegen zu entwerfen.

Abschließender Kommentar: Diese methodisch elaborierte Studie belegt spezifische Veränderungen in der Entwicklung neuronaler Faserverbindungen bei Proband*innen mit einem hohem Risiko für eine bipolare Erkrankung. Eine Reduktion in den Faserverbindungen konnte bereits festgestellt werden, bevor die Proband*innen tatsächlich erkrankten. Explorative Subgruppen-Analysen ergaben, dass diese Veränderungen bei jenen Proband*innen besonders ausgeprägt waren, die innerhalb des Untersuchungszeitraums eine erste manische Episode erlebten. Direkte Verwandte von Patient*innen mit einer bipolaren Störung haben ein zehnfach erhöhtes Risiko selbst an einer bipolaren Störung zu erkranken. Eine informierte Prognose für das tatsächliche Auftreten der Erkrankung ist dabei nicht nur für die Betroffenen von hoher Relevanz, sondern auch für den behandelnden Arzt, da gerade frühe Interventionen eine besonders gute Wirksamkeit bieten. Diese Studie könnte ein erster Schritt in Richtung von Screening-Tools sein, bei denen mittels bildgebender (und / oder genetischer) Typisierung wahrscheinliche Kandidaten für eine bipolare Störung identifiziert werden können, bevor sie Symptome entwickeln. Einige Regionen des betroffenen Netzwerks (wie z.B. der linke inferiore Gyrus frontalis und die anteriore Insula) werden mit wichtigen exekutiven Funktionen (wie z.B. der kognitiven Flexibilität) in Verbindung gebracht. Es wäre deshalb wünschenswert, die Erkenntnisse dieser Studie auch mit entsprechenden funktionellen Beeinträchtigungen zu untermauern. Dies könnte sich förderlich auf die Entwicklung gezielter Therapie- und Interventionsprogramme auswirken.

Stand: 04/2022