

# Bipolar Disorder (BD)

Nina Stremmel, Universität zu Köln, 07.06.18

# Inhalt

- ▶ Allgemein
- ▶ Genetische Grundlagen
- ▶ CACNA1C, NCAN, ANK3
- ▶ Neurobiologische Grundlagen
- ▶ Dopamin und Glutamat
- ▶ Behandlung

# Allgemein

- ▶ Neuropsychotische Störung
- ▶ Starke Stimmungsschwankung zwischen Manie und Depression
- ▶ Jedoch keine spezifischen Symptome

# Allgemein

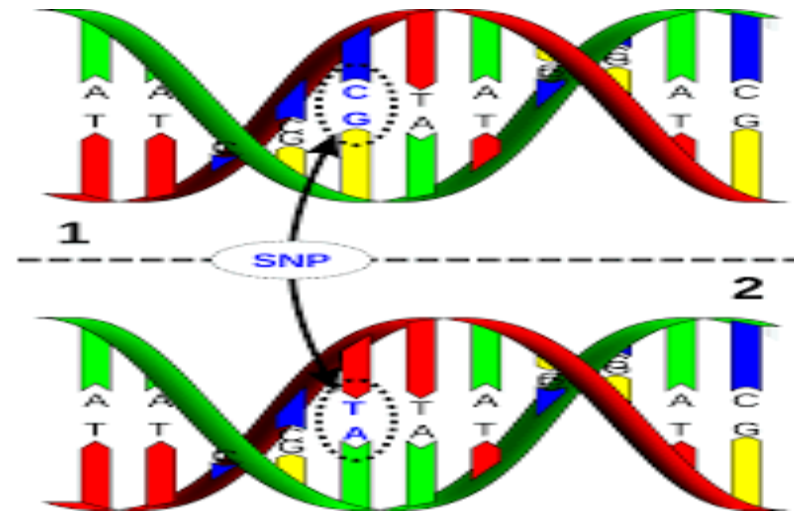
- ▶ Ursache weitestgehend unbekannt
- ▶ Erbllichkeit: 60 - 80 %
- ▶ Forschung an genetischen und neurobiologischen Ursachen

# Genetische Grundlagen

- ▶ SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) in vielen verschiedenen Genen
- ▶ Z.B. auf CACNA1C, NCAN, ANK3
- ▶ Viele weitere, Studien jedoch widersprüchlich

# Single Nucleotide Polymorphism

- ▶ Austausch einzelner Basen in der DNA
- ▶ Dadurch: große Variation



# CACNA1C

- ▶ Kodiert für  $\alpha$ -1 UE eines transmembranen, spannungsabhängigen Calciumkanals
- ▶ Rolle bei neuronaler Regulation des Herzmuskels und synaptischer Erregungsübertragung
- ▶ SNPs auf dem Gen sind nicht krankheitsspezifisch
- ▶ Mutation des Gens führt nicht zu BD

# NCAN (Neurocan)

- ▶ Kodiert für ein extrazelluläres Glycoprotein
- ▶ Rolle bei Modulation der Zelladhäsion und Zellmigration
- ▶ Eine Studie, welche Zusammenhang zwischen Genvariante und BD herstellt



# ANK 3 (ankyrin 3)

- ▶ Starke Vermutung, dass ein Zusammenhang zu BD besteht, kein Nachweis
- ▶ Kodiert für Protein im Cytoskelett (ankyrin G)
- ▶ Wird im Gehirn exprimiert
- ▶ Rolle bei der Befestigung von Na-Kanälen im Cytoskelett

# Neurobiologische Grundlagen

- ▶ Größtenteils unbekannt
- ▶ Versuch, der Krankheit Fehlfunktionen verschiedener Gehirn-Ariale zuzuordnen
- ▶ Reduziertes Volumen der Amygdala und der striatalen Regionen
- ▶ Fehlerhafte Interaktion zwischen Dopamin und Glutamat

# Dopamin und BD

- ▶ Kontroverse Ergebnisse über veränderten Dopaminspiegel bei BD-Patienten
- ▶ Dopamin wahrscheinlich nicht primär verantwortlich
- ▶ Problem liegt bei Wiederaufnahme
- ▶ Möglicher Grund: Fehlfunktion des Dopamintransporters „DAT“

# Glutamat und BP

- ▶ Zusammenhang zu BD klarer als bei Dopamin
- ▶ Erhöhtes Glutamatlevel bei BD-Patienten
- ▶ Erhöhte Genexpression des Glutamattransporters
- ▶ Erniedrigte Genexpression von UE des NDMA-Rezeptors

# Cross-talk zwischen Dopamin und Glutamat

- ▶ NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) - Rezeptor
- ▶ D1 - Rezeptor
- ▶ PSD (postsynaptic density)
- ▶ Signaleffektoren, welche in Dopamin- und Glutamatsignalkaskaden involviert sind (GSK-3, Erk)

# NDMA-Rezeptor und D1-Rezeptor

- ▶ NDMA = Glutamatrezeptor
- ▶ D1 = Dopaminrezeptor
- ▶ Heterokomplexbildung: NDMA-D1-Rezeptor
- ▶ Funktionsweise noch nicht ganz klar
- ▶ Zusammenhang zwischen Interaktion von Glutamat und Dopamin und BD ist wahrscheinlich

# PSD

- ▶ Ort: Postsynaptische Membran von Synapsen
- ▶ Aufenthalt von Proteinen, die Rezeptoren an der Postsynapse zugeordnet werden
- ▶ Regulation der Signaltransduktion
- ▶ Rolle bei synaptischer Plastizität

# Erk

- ▶ Extracellular signal-regulated kinase
- ▶ Involviert in viele zelluläre Aktivitäten (z.B. Modulation von Transkriptionsfaktoren)
- ▶ Veränderter Erk-Spiegel bei BD-Patienten
- ▶ Knockout-Mäuse zeigen BD-ähnliche Symptome
- ▶ Vermutung, dass Erk ein Schlüsselmolekül für Dopamin und Glutamat Zusammenspiel ist



# GSK-3

- ▶ Glycogen Synthase Kinase-3
- ▶ Rolle bei vielen zellulären Prozessen (z.B. Metabolismus, Proliferation, Apoptose)
- ▶ Mäuse mit Überexpression von GSK-3 zeigen BD-ähnliche Symptome

# Behandlung

- ▶ Stimmungsstabilisierende Mittel
  - ▶ Lithium
  - ▶ Valproat
- ▶ Antidopaminerge Wirkstoffe
  - ▶ Risperidon
  - ▶ Olanzapin
- ▶ Neuere Forschungen:
  - ▶ Riluzol
  - ▶ Ketamin

# Quellen

- ▶ A. de Bartolomeis et al, *The emerging role of dopamine-glutamate interaction and of the postsynaptic density in bipolar disorder pathophysiology: Implicants for treatment*, Journal of Psychopharmacology, p. 1 - 22, **19 February 2014**.
- ▶ B. Kerner, *Genetics of bipolar disorder*, The Application of Clinical Genetics 7, p. 33 - 42, **2014**.
- ▶ A. Szczepankiewicz, *Evidence for a single nucleotide polymorphisms and their association with bipolar disorder*, Neuropsychiatric Disease and Treatment 9, p. 1573 - 1582, **2013**.
- ▶ <http://www.geneticgenealogysig.org/research-by-topic/snp/>, letzter Aufruf **07.06.18**.

Danke für eure Aufmerksamkeit

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of green, ranging from light lime to dark forest green. The shapes are primarily triangles and polygons, creating a dynamic, layered effect. The overall composition is clean and modern, with the text centered on the left side of the frame.