

Diplomarbeit

**Gemeinsamkeiten und Unterschiede der
Gehirnstruktur und Funktion bei Psychose und
affektiven Erkrankungen**

Eingereicht von

Robert D.F. Queissner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie

unter der Anleitung von

Dr. Armin Birner

und

Priv.-Doz. Dr. Eva Reininghaus

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.11.2014.....Robert D.F.Queissner eh.

Danksagungen

Ich möchte mich bei meiner Familie, insbesondere bei meiner Mutter Margareta Queissner, für ihre liebevolle und aufopfernde Unterstützung während meiner gesamten Studienzzeit bedanken, die mir den erfolgreichen Abschluss meiner universitären Ausbildung ermöglicht hat. Ich kann ihr diesbezüglich nicht genug dankbar sein. Weiters möchte ich auch meinem guten alten Freund Manuel Gruber, MSc danken, der mir nicht nur freundschaftlich immer zur Seite gestanden ist, sondern auch diejenige Person war, die mich nach einer Zeit akademischer Irrwege, zum Fach der Medizin gebracht hat. Einen weiteren Dank möchte ich auch meiner lieben Freundin Dr. Christina Dohr aussprechen, die immer eine liebevolle Unterstützung für mich war.

Abschließend möchte ich mich auch noch bei der Forschungsgruppe der Spezialambulanz für bipolar affektive Störungen, allen voran der Leiterin Frau Priv.-Doz. Dr. Eva Reininghaus und meinem Betreuer Dr. Armin Birner, herzlich für die mir gegenüber erbrachte Beratung und Hilfeleistung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Es ist für mich eine große Bereicherung gewesen in einer dynamischen und aufstrebenden Forschungsgruppe, wie dieser, arbeiten zu dürfen und hoffe, dass unsere Zusammenarbeit auch in Zukunft herausragende Früchte tragen wird.

Vielen Dank

Zusammenfassung

Durch das Aufkommen moderner Methoden der zerebralen Bildgebung entstanden intensive Bemühungen die physiologischen Prozesse der Emotion und die pathophysiologischen Veränderungen bei affektiven und psychotischen Erkrankungen zu untersuchen. Die Reduktion auf die traditionell der Emotion zugeordneten anatomischen Strukturen des Gehirns, die in unterschiedlicher Definition als das limbische System bezeichnet werden, muss in Anbetracht der aktuellen Forschungsergebnisse als nicht ausreichend angesehen werden. In einem als „constructionism“ bezeichneten Modell geht man nicht von einzelnen Zentren für unterschiedliche Funktionen wie etwa Emotion aus, sondern nimmt als Grundlage das Vorhandensein von Netzwerken an, die integrativ emotionale, kognitive und sensorische Komponenten beinhalten. Dieses Modell geht davon aus, dass es kein singuläres Auftreten einer Emotion ohne Beteiligung anderer funktioneller Bereiche gibt. Insgesamt konnten bisher fünf mit der Emotion in Zusammenhang stehende funktionelle Netzwerke definiert werden.

Hinsichtlich der bipolar affektiven Störung können zwei ventrale präfrontale Netzwerke als besonders relevant angesehen werden. Weiters wurde festgestellt, dass es bei Personen mit einer bipolar affektiven Erkrankung zu einer erhöhten Amygdalaaktivierung als Reaktion auf emotionale Stimuli kommt. Als wesentliches Zentrum der funktionellen Regulation der Amygdala werden die ventralen Areale des präfrontalen Kortex angesehen. Strukturelle Unterschiede lassen sich am deutlichsten bei Kindern bipolar affektiv erkrankter Eltern feststellen, bei denen ein vermehrtes Volumen der grauen Substanz der Amygdala festgestellt wurde. Bei der unipolaren Depression konnten deutlich Strukturveränderungen im Sinne einer Volumenreduktion in mehreren kortikalen wie auch subkortikalen Bereichen festgestellt werden. Interessanterweise finden sich Unterschiede in der Lokalisation und Ausprägung der funktionellen Auffälligkeiten zwischen Menschen mit einer uni- versus einer bipolar affektiven Erkrankung.

Strukturelle Veränderungen konnten bei allen Krankheitsentitäten mit psychotischen Symptomen festgestellt werden. Am ausgeprägtesten sind sie jedoch bei der Schizophrenie. Funktionell imponiert vor allem eine Dysfunktion der Inselregion, der generell ein wesentlicher Einfluss auf die Entstehung psychotischer Symptome eingeräumt wird.

Abstract

In the wake of modern neuroimaging methods, intensive efforts came up to investigate the physiological processes of emotion and structural aberrations in psychotic and affective disorders.

In the past the emotional function of the brain was singularly reduced to the anatomical structures, which are summarized under the term „limbic system“. Focused on the current investigations this historical view seems to be insufficient. In a recent model, which is called „constructionism“, the emotional function is based on a number of different functional networks, which are integrating emotional, cognitive and sensoric components. Actually five of those networks have been identified and attached to the regulation of emotion..

According to bipolar affective disorder, two networks seem to be particularly relevant. Furthermore the persistence of bipolar affective disorder leads to a higher activation of the amygdala after receiving emotional stimuli. The ventral areas of the prefrontal cortex could be identified as the most important structures for regulating the functional activity of the amygdala. Increased volumes of the gray matter in the amygdala have been found in children of individuals with bipolar disorder.

In individuals with unipolar depression volume reductions in several cortical and subcortical areas have been found. The functional aberrations are varying in localization and severity, but they show a considerable difference to those in bipolar affective disorder.

The comparison of different disorders with psychotic symptoms has shown significant structural deficits. A general dysfunction of the insular region can be found during psychotic symptoms in all classes of disorders. This fact is thought to play a key role in the physiological origin of psychotic symptoms.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Affekt und Emotion	3
2.1	Begriffsbestimmung.....	3
2.1.1	Affekt.....	3
2.2	Biologische Grundlagen	3
2.2.1	Anatomie	4
2.2.2	Physiologie	8
3	Erkrankungen des Affekts	16
3.1	Bipolare affektive Störungen	17
3.1.1	Einteilung	17
3.1.2	Epidemiologie.....	17
3.1.3	Prognose und Risikofaktoren	18
3.1.4	Klinik.....	18
3.1.5	Diagnostik.....	19
3.1.6	Therapie	21
3.2	Unipolare affektive Störungen.....	24
3.2.1	Einteilung	24
3.2.2	Epidemiologie.....	24
3.2.3	Prognose und Risikofaktoren	25
3.2.4	Klinik.....	25
3.2.5	Diagnostik.....	26
3.2.6	Therapie	26
3.3	Sonstige psychische Erkrankungen mit affektiver Beteiligung.....	28
3.3.1	Schizoaffektive Störungen.....	28
4	Psychose	29
4.1	Symptome	30

4.2	Primäre Psychosen	30
4.3	Sekundäre Psychosen	30
4.3.1	Endokrinologische Erkrankungen	30
4.3.2	Autoimmunerkrankungen	31
4.3.3	Infektionen	31
4.3.4	Epilepsie	31
4.3.5	Vaskuläre Schädigungen	31
4.3.6	Traumatische Läsionen	31
4.3.7	Dementielle Erkrankungen	31
4.3.8	Substanzwirkungen	32
5	Funktionelle und strukturelle Veränderungen	33
5.1	Methoden	33
5.1.1	Strukturelle Verfahren	33
5.1.2	Funktionelle Verfahren	34
5.2	Bipolar affektive Störung	35
5.2.1	Funktionelle Veränderungen	36
5.2.2	Strukturelle Veränderungen	41
5.3	Unipolar affektive Störung	45
5.3.1	Strukturelle Veränderungen	45
5.3.2	Funktionelle Veränderungen	46
5.4	Psychose	49
5.4.1	Strukturelle Veränderungen	49
5.4.2	Funktionelle Veränderungen	51
6	Diskussion	52
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	52
6.1.1	Biologische Grundlagen	52
6.1.2	Bipolar affektive Störung	53

6.1.3	Unipolar affektive Störung	54
6.1.4	Psychose	56
6.2	Limitierungen der Ergebnisse	57
6.2.1	Diffusion Tensor Imaging	57
6.2.2	Funktionelle Magnetresonanztomografie	57
6.3	Zukünftige Untersuchungen.....	59
6.4	Schlussworte	60
7	Literaturverzeichnis	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des limbischen Systems und seiner umgebenden Strukturen.....	5
Abbildung 2: Gegenüberstellung der beiden beschriebenen Emotionsmodelle aus Lindquist et al. (11).....	10
Abbildung 3: Schematische Darstellung des limbischen Netzwerkes.....	11
Abbildung 4: Schematische Darstellung des ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerkes.....	12
Abbildung 5: Schematische Darstellung des „default network“	13
Abbildung 6: Schematische Darstellung frontoparietalen Netzwerkes.....	14
Abbildung 7: Schematische Darstellungen des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes	15
Abbildung 8: Ätiopathogenetische Einteilung der Psychosen nach (23)	29
Abbildung 9: Schematische Darstellung der für die Entstehung einer bipolar affektiven Erkrankung wesentlichen zerebralen Strukturen nach (32).....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2: Somatische Krankheitsbilder die maniforme Zustandsbilder auslösen können nach (6).....	20
Tabelle 3: Medikamente und Substanzen die maniforme Zustände hervorrufen können nach (6).....	20
Tabelle 4: Therapie der akuten Manie nach (21).....	22
Tabelle 5: Therapie der akuten bipolaren Depression nach (21).....	23
Tabelle 6: Kriterien eines somatischen Syndroms nach (19)	26
Tabelle 7: Antidepressive Wirkstoffe nach Anhang 3 von (22).....	27
Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.2.1	40
Tabelle 9: Ergebnisse einer Meta-Analyse von DTI-Studien über Marklagertrakte mit veränderten FA-Werten nach (61).....	43
Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.2.2.	44
Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.3.1	46
Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.3.2	48
Tabelle 13: Zusammenfassung der Kapitel 5.4.1	50
Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse 5.4.2	51
Tabelle 15: Zusammenfassung der funktionellen Netzwerke nach Kapitel 2.2.2.2.....	53

Abkürzungsverzeichnis

- ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10
- DSM IV- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- MRT- Magnetresonanztomografie
- fMRI- functional magnetic resonance imaging;
- CT- Computertomografie
- PET- Positronenemissionstomografie
- SPECT- Single Protone Emitted Computed Tomography
- PFC- präfrontaler Kortex
- OFC- orbitofrontaler Kortex
- BA- Brodmannareal
- VBA- Voxel based analysis
- TBSS Tract based spatial statistics

1 Einleitung

Die Grundlagen der Funktion des menschlichen Gehirns sind ein viel diskutiertes aber leider noch in vielen Teilbereichen unbefriedigend erforschtes Gebiet. In keinem Bereich drängt sich dieses Problem so deutlich auf, wie bei den Erkrankungen deren Behandlung oder gar Heilung sich die Psychiatrie als Disziplin der Medizin verschrieben hat. Die Kenntnis über das Vorhandensein solcher Erkrankungen besteht wahrscheinlich bereits seit dem Aufkommen des intelligenten neuzeitlichen Menschens und erste schriftliche Auseinandersetzungen wurden bereits bei den Ärzten und Denkern der Antike vorgefunden (1). Jedoch fehlten bis in das 20. Jahrhundert hinein die Möglichkeiten sich der Funktion des Gehirns wissenschaftlich anzunähern. So blieb auch die Psychiatrie bis dahin ein stigmatisiertes und größtenteils geächtetes Fach. Obwohl bereits mit dem Ende des 19. Jahrhunderts erste objektive nosologische Einteilungen der psychiatrischen Erkrankungen aufkamen waren viele von dem aus der Antike ausgehenden Dogma der Leib- Seele Dichotomie überzeugt (2). Noch im Jahre 1951 hielt der bedeutende deutsche Psychiater Emil Bleuler in einem Referat über Schizophrenie die somatische hirnorganische Ursache der Schizophrenie für ausgeschlossen und am 1. Internationalen Kongress für Neuropathologie in Rom wurde die neuropathologische Psychosenforschung offiziell als unergiebig bezeichnet und daher de facto vorerst eingestellt (3). Dieses Denken wurde durch das Aufkommen der Technologien mit denen eine strukturelle und funktionelle Abbildung des Gehirns möglich wurde wieder verworfen. Es kam über die Jahrzehnte zu einem starken Anstieg der Bemühungen diese Methoden auch bei psychiatrischen Fragestellungen anzuwenden.

Aufgrund meiner persönlichen Tätigkeit in einer sehr ambitionierten psychiatrisch/neurowissenschaftlichen Forschungsgruppe auf dem Gebiet der bipolar affektiven Erkrankung, wurde in mir das Interesse geweckt mich zusammen mit meinen Betreuer Dr. Birner vor allem auf den Bereich der bildgebenden Verfahren zu konzentrieren. Aufgrund der vielseitigen Resultate auf diesem Gebiert entstand die Idee, dass eine übersichtsmäßige Darstellung der Erkenntnisse der bisher durchgeführten bildgebenden Studien aller affektiven Erkrankungen und der Psychose im Allgemeinen ein interessantes Thema für diese Arbeit sein könnte. Vorweg möchte ich anführen, dass die vorliegende Arbeit dem Umfang der bestehenden Datenlage bei weitem nicht gerecht wird. Um den allgemeinen Rahmen einer Diplomarbeit jedoch nicht zu sprengen habe ich mich in meiner Recherche

lediglich auf jene Arbeiten konzentriert welche auch in großen fachlichen Reviews Erwähnung fanden. Im inhaltlichen Aufbau möchte ich dem Leser zunächst, dem traditionellen Ductus folgend, die bestehenden Erkenntnisse über die physiologischen Prozesse des Affektes und der Affektregulation darstellen. Der Beschreibung der funktionellen und strukturellen Veränderungen vorangehend werde ich der Vollständigkeit halber, kurz eine allgemeine Beschreibung der betrachteten Erkrankungen anführen, um dem Leser/ der Leserin ein Bild über die momentanen Konzepte der nosologischen Einteilungen der affektiven Erkrankungen zu geben.

2 Affekt und Emotion

2.1 Begriffsbestimmung

2.1.1 Affekt

Das deutsche Wort Affekt wird etymologisch vom lateinischen Begriff „afficere“ abgeleitet (4), welches als „in einen Zustand versetzen“, „mit etwas erfüllen“ übersetzt werden kann (5). Weitestgehend wird als Synonym auch der Begriff Gemütsregung verwendet. Er ist als ein dynamischer Prozess anzusehen, der als Ausdruck einer bestehenden Emotion angesehen wird. In Abgrenzung zum Begriff Stimmung wird er als eine heftige und kurz ausgeprägte Gefühlsregung verstanden, bei der auch körperliche Begleiterscheinungen (Erröten des Gesichtes etc.) auftreten können. Beispiele für Affekte sind Zorn, Hass, Schrecken, Freude oder Beschämtheit (6). Abgeleitet vom Begriff Affekt wird der Begriff Affektivität, der für die Gesamtheit der einsetzenden mentalen Phänomene eines Gefühlszustandes steht (7). Bei einer affektgetragenen Erregung kann es zu einer vielfachen Veränderung der subjektiven Wahrnehmung, sowie der situativen Reaktion kommen. Es kann zu einer vorübergehenden Einengung des Bewusstseins auf einen gewissen Bereich der Umgebung kommen, sowie zu einer reduzierten Wahrnehmung der Realität (6). Aufgrund der möglichen massiven Einwirkung des Affektes auf das Bewusstsein einer Person ist auch die Entscheidungsfähigkeit entsprechend eingeschränkt, wodurch mitunter die Fähigkeit zu besonnenem Handeln betroffen sein kann. Daraus entsteht die vielseitige forensische Dimension der Affekttat und Ähnlichem. (6).

2.2 Biologische Grundlagen

Bevor ich mich den konkreten Veränderungen der Funktion, sowie der Struktur des Gehirns bei affektiven Erkrankungen zuwende, sehe ich es als notwendig an zunächst überblicksmäßig den bisherigen Kenntnisstand über die physiologischen Prozesse und die damit assoziierten anatomischen Strukturen darzulegen.

2.2.1 Anatomie

Die ersten Pionierleistungen bezüglich der Lokalisation der emotionalen Zentren des Gehirns wurden bereits 1878 von Paul Broca und 1937 von James Papez vollbracht. Bereits sie wiesen in ihren Arbeiten auf die mögliche Relevanz der Strukturen des limbischen Systems für die emotionale Funktion des Gehirns hin (8). Durch die Erkenntnis der Forschung der letzten Jahrzehnte konnte das Blickfeld erweitert werden auf Strukturen, die morphologisch nicht dem limbischen System zugeordnet wurden, jedoch funktionell eine wesentliche Bedeutung für Emotion und Affekt aufweisen.

2.2.1.1 *Limbisches System*

Der Begriff „limbisches System“ stammt vom lateinischen Begriff *Limbus* für Saum und bezeichnete ursprünglich jene Strukturen, die sich morphologisch wie ein Saum an das Corpus Callosum anschließen (9). Bei der Durchsicht verschiedener anatomischer Quellen ist die Definition welche Strukturen morphologisch zum limbischen System gezählt werden unterschiedlich. Grundsätzlich wird von allen Autoren davon ausgegangen, dass die Definition des limbischen Systems nicht nur von der topographischen Lage der Strukturen abhängt, sondern als ein funktioneller Begriff für die Gesamtheit aller für Emotion und Affekt verantwortlichen Zentren im Gehirn darstellt. Durchgehend als Teil des Systems werden gezählt: Hippocampus, Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis, Corpus amygdaloideum, Corpora mamillaria (9,10). Weiters werden die dorsalen Raphe-Kerne des Hirnstamms, sowie der diencephale Nucleus accumbens mit der emotionalen Funktion des Gehirns in Verbindung gebracht (10). Die Leitungsanatomie des Systems stellt sich generell als sehr vielseitig dar. Es zeigen sich intensive Verschaltungen, vor allem mit frontalen kortikalen Zentren und dem ventralen Thalamus (9). Es bestehen jedoch auch kleinere vielzählige Verbindungen zu unterschiedlichen Arealen des Gehirns bis zum Hirnstamm (10), wodurch bereits aus der strukturellen Betrachtung ersichtlich wird, dass die Emotion bzw. der Affekt keine unidimensionale Funktion einer einzelnen Hirnstruktur sein kann.

The Limbic System

And nearby structures

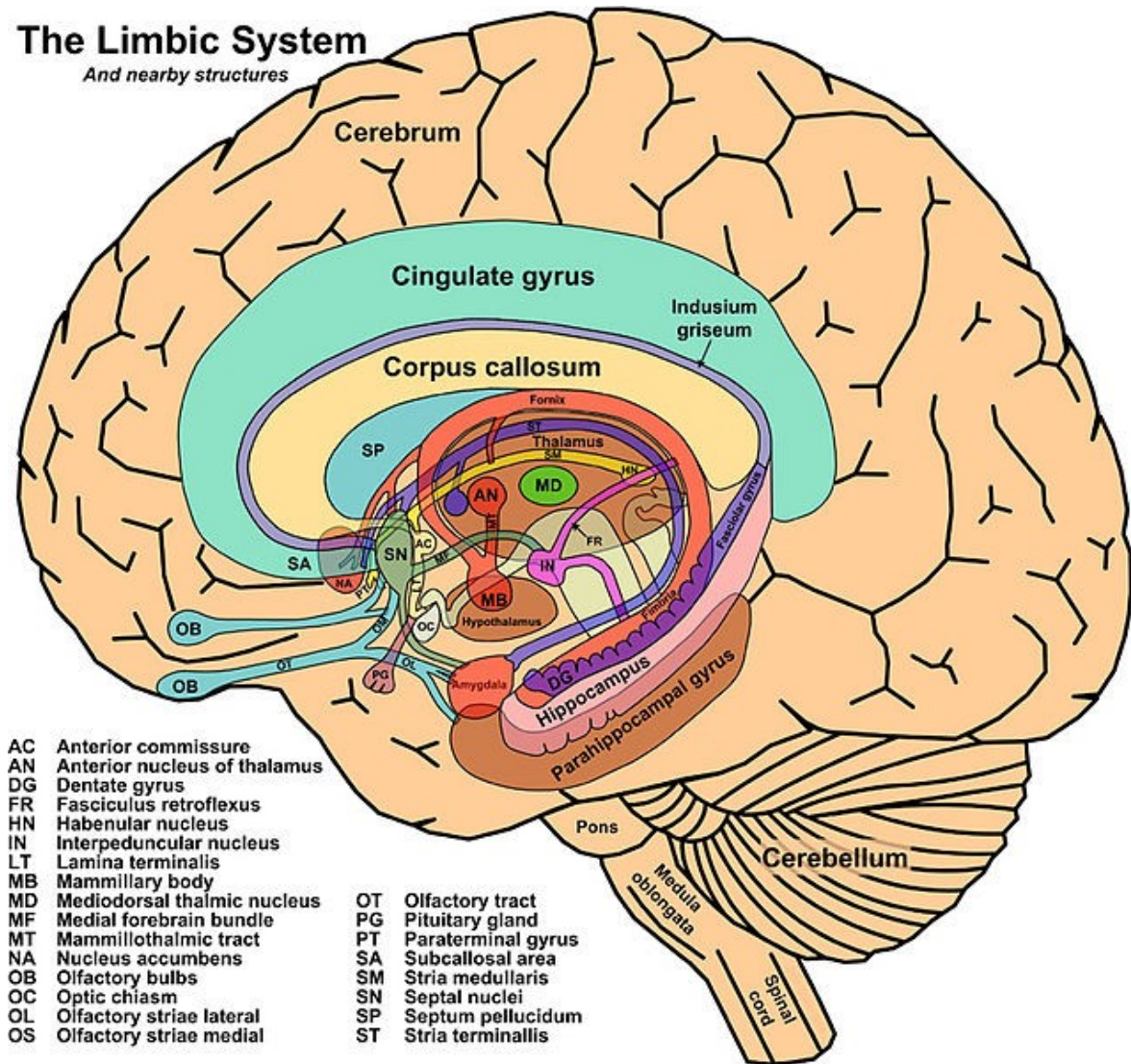


Abbildung 1: Darstellung des limbischen Systems und seiner umgebenden Strukturen

2.2.1.1.1 Papez-Neuronenkreis

Diese makroskopische Faserstruktur ist aufgrund ihrer physischen Massivität und ihrer somit sehr guten Präparierbarkeit schon länger bekannt und hat daher seit jeher zur Vorstellung der funktionellen Einheit der Strukturen des limbischen Systems beigetragen. Er besteht aus den efferenten Fasern der Hippocampusformation, die über die Fimbria und den Fornix die Corpora mamillaria erreichen und dann als Tractus mamillothalamicus, welcher auch als Vicq-d'Azyl-Bündel bezeichnet wird, anteriore Kerngebiete des Thalamus erreichen. Vom Thalamus aus erreichen schlussendlich Fasern über die Capsula interna den Gyrus cinguli. Die Nervenzellgruppen des Gyrus cinguli projizieren selbst wieder auf die Hippocampusformation, wodurch der Kreis geschlossen wird (10).

2.2.1.1.2 Kortikale Verbindungen

Die kortikalen Areale, welche als Teil des limbischen Systems angesehen werden, sind: der Gyrus cinguli, der Gyrus parahippocampalis mit dem entorhinalen Areal, sowie der Hippocampus mit dem Gyrus dentatus und dem Cornu ammonis. Es wird für diese Strukturen auch zeitweise der Begriff des limbischen Cortex verwendet (10). Der Gyrus cinguli hat zusätzlich zu den bereits beschriebenen Verbindungen zum anterioren Anteil des Thalamus auch Verbindungen zu dem Nuclei septales im Bereich des Septum pellucidum, sowie zu frontalen, parietalen und temporalen Abschnitten des Neocortex. Die Qualität der Verbindungen ist zu allen Bereichen afferent, sowie efferent (10). Der Gyrus cinguli stellt unter den limbischen Zentren noch eine weitere Besonderheit dar, da er als einziger mit seinem ventralen Anteil ein motorisches Zentrum bildet, welches als cingular motor area (CMA) bezeichnet wird. Dessen Fasern ziehen als Teil der Pyramidenbahn zu den Motoneuronen des Rückenmarks. Weiters bestehen von diesem Bereich aus auch Verbindungen zum motorischen Kern des Nervus Facialis (9). Aufgrund dieser Tatsache kann der Einfluss des limbischen Systems auf Motorik, Muskeltonus und Sprache erklärt werden (10). Basierend auf diesen Verbindungssystemen kann davon ausgegangen werden, dass der Gyrus cinguli als zentrales Element des affektiven Systems des Gehirns, Erregungsmuster aus Assoziations- und Sinneszentren erhalten und verarbeiten, sowie umgekehrt Erregungsmuster auch an kortikale Zentren zurückgeben kann (10). Es kann somit bereits aus einer strukturellen Betrachtung heraus ein Einfluss der limbischen Zentren auf kortikale Funktionen und umgekehrt abgeleitet werden. Weiters werden vielseitige Interaktionsmöglichkeiten einzelner Strukturen offenkundig, deren Bedeutung in der physiologischen Betrachtung noch weiter erörtert werden.

2.2.1.1.3 Hippocampus

Die Lokalisation des Hippocampus ist vorwiegend im Temporallappen an der medialen Wand des Unterhorns des Seitenventrikels. Sein massivster Anteil ist sein rostrales Endstück, welches vom Gyrus parahippocampalis umgeben ist. Er setzt sich bogenförmig bis zum kaudalen Ende des Balkens fort. Von dort aus geht er in die Faserstruktur des Fornix über und setzt sich am Unterrand des Balkens fort, dieser endet in den Corpora mamillaria (9). Afferente Verbindungen erhält der Hippocampus vor allem aus der Area entorhinalis des Gyrus parahippocampalis. Er erhält daraus vor allem visuelle, auditorische, olfaktorische und somatosensible Reize. Weiters bestehen noch Afferenzen aus dem Thalamus und dem Gyrus cinguli (9). Der überwiegende Teil der Efferenzen des Hippocampus verläuft über den Fornix in die Corpora mamillaria, wo eine weitere Verschaltung als Teil des Papez-Neuronenkreises erfolgt. Vereinzelt werden Fasern an die Amygdala, sowie an den Hypothalamus abgegeben (9).

2.2.1.1.4 Gyrus cinguli

Die Lokalisation des Gyrus cinguli ist direkt oberhalb des Corpus callosum, welches er annähernd im gesamten Verlauf begleitet (9). Seine Leitungsanatomie wurde bereits im Kapitel 2.2.1.1.2 zur Gänze beschrieben.

2.2.1.1.5 Corpus amygdaloideum (Amygdala)

Die Amygdala liegt im Temporallappen im Bereich des Endes des Nucleus caudatus auf Höhe des Hypophysenstiels. Sie ist aus mehreren Einzelkernen aufgebaut. Die einzelnen Unterkerne werden in die kortikomediale und in die basolaterale Gruppe eingeteilt (10). Die kortikomedialen Fasern verlaufen innerhalb der Stria terminalis, die sich medial des Nucleus caudatus innerhalb der Wand des Seitenventrikels befindet, und enden im Zwischenhirn (9,10). Ein geringerer Anteil der Verbindungen verläuft innerhalb des als basale Mandelkernstrahlung bezeichneten Faserbündels. Hierin bestehen Verbindungen zum Septum pellucidum, dem Hypothalamus und dem frontobasalen Cortex (9).

2.2.1.2 Basale Vorderhirnstrukturen

Der frontobasal gelegene Anteil der Großhirnhemisphären, der aufgrund seiner phylogenetisch frühen Entwicklung als Paleokortex bezeichnet wird, enthält zusätzlich zur bereits beschriebenen Amygdala, die gemeinhin als Teil des limbischen Systems angesehen wird, weitere Strukturen, die anatomisch in einem engen Zusammenhang mit den für die emotionale Funktion relevanten Strukturen stehen (9,10). Zusätzlich zu jenen Strukturen, auf die folgend näher eingegangen wird, gehören zu diesem Teil des Gehirns auch die Strukturen des Geruchsinns also Bulbus olfactorius, Tractus olfactorius und ihre weiterfolgenden Projektionen.

2.2.1.2.1 Area septalis

Die Region liegt medial unterhalb der Commissura anterior und reicht bis an die Hirnbasis. Es werden drei subkortikale Kerngruppen beschrieben. Diese sind durch afferente und efferente Fasern mit der Amygdala, sowie dem Thalamus und der Formatio reticularis des Hirnstamms verbunden (9,10).

2.2.1.2.2 Nucleus basalis Meynert

Diese im Vorderhirn gelegene Kernstruktur erhält afferente Projektionen aus mehreren Strukturen des limbischen Systems. Seine efferenten Neurone erreichen multiple Bereiche des Neocortex. Aufgrund seiner fast ausschließlich cholinergen Neurone stellt er die stärkste cholinerge Projektion auf den Kortex im gesamten Gehirn dar. Es ergibt sich daraus die Annahme, dass jene Struktur eine wichtige Funktion als Modulator zwischen dem limbischen System und Neocortex einnimmt (9). Es ist auch besonders hervorzuheben, dass jene Struktur beim Homo sapiens ein deutlich höheres Volumen aufweist als bei anderen Hominiden (10).

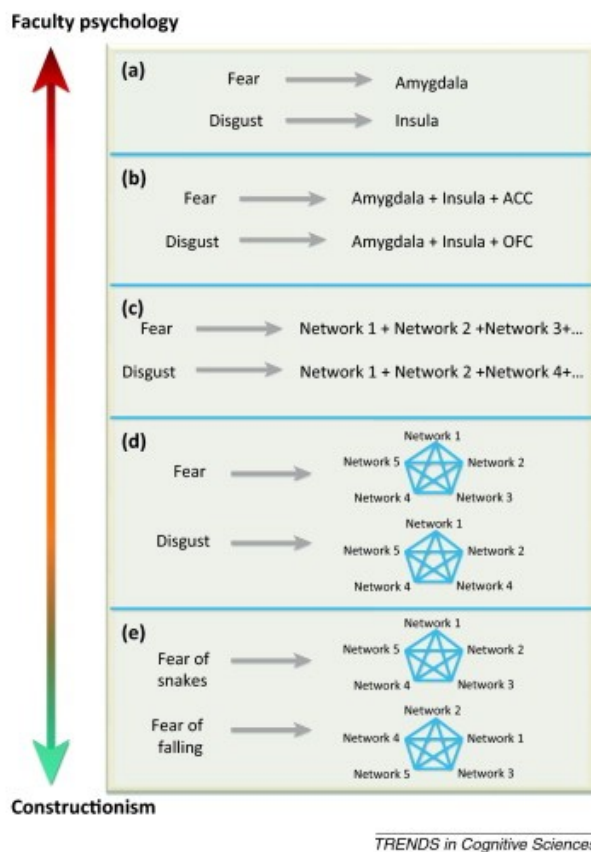
2.2.2 Physiologie

Ausgehend von der strukturellen Betrachtung ist nun weiterführend eine Überlegung über die funktionellen Zusammenhänge zwischen den beschriebenen Strukturen anzustellen. Aufgrund des Aufkommens moderner bildgebender Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomografie oder Positronenemissionstomografie, konnten erstmals auch funktionelle Prozesse des Gehirns bildlich dargestellt werden. Dies stellte methodisch einen enormen Fortschritt dar, da bis dahin neurophysiologische Erkenntnisse nur aus Resektions- und Elektrostimulationsversuchen, meist an Primaten durchgeführt, gewonnen werden konnten (10).

2.2.2.1 Emotionsmodelle

Seit dem Beginn der wissenschaftlichen Ergründung des menschlichen Geistes im 19. Jahrhundert wurde versucht die Funktionen des menschlichen Gehirns rational zu klassifizieren. Aus diesem Bestreben heraus entstand ein Modell, das die Qualitäten des menschlichen Geistes in drei Entitäten einteilt: Emotion, Kognition und Wahrnehmung. Es wurde daraufhin als naheliegend angesehen, dass somit für jede Funktion ein eindeutig definiertes und lokalisiertes Zentrum gibt. Diese Ansicht wird im englischen Sprachraum als „faculty psychology“ bezeichnet (11). Dem gegenüber steht ein basierend auf moderne Methoden erstelltes Modell, welches im Englischen als „constructionism“ bezeichnet wird. In diesem Modell geht man nicht von einzelnen Zentren für unterschiedliche Funktionen, wie etwa Emotion aus, sondern nimmt als Grundlage das Vorhandensein von Netzwerken an, die integrativ zu unterschiedlichen Anteilen emotionale, kognitive und sensorische Komponenten beinhalten (11). Dieses Modell geht davon aus, dass es kein singuläres Auftreten einer Emotion ohne Beteiligung anderer funktioneller Bereiche gibt. Eine affektive Reaktion ist somit eine Konstruktion aus so genannten Grundoperationen (basic operations, core affect), bestehend aus körperlichen Wahrnehmungen und Wahrnehmungen aus der Umwelt, deren Bedeutung aus dem Abgleich mit bereits bestehenden Erfahrungswerten ermittelt wird und dann in entsprechende motorische oder vegetative Verhaltensweisen umgesetzt wird (12). Der Prozess, der den Abgleich von bestehendem Wissen mit einkommenden Sinneseindrücken beschreibt, wird in der Literatur als „situated conceptualization“ bezeichnet (13). Aufbauend auf diesem Ansatz kann davon ausgegangen werden, dass es zusätzliche exekutive Funktionen für den Prozess der Konzeptualisation gibt, welche die unterschiedlichen konzeptuellen und sensorischen Informationen priorisieren oder inhibieren um ein einheitliches Bewusstseinsbild zu schaffen (11). Dieser Ansatz basiert auf den Ergebnissen mehrerer funktioneller Studien, die eine Aktivierung unterschiedlichster Zentren bei verschiedensten emotionalen Zuständen zeigten (14). Weiters zeigten dieselben Zentren auch eine Aktivierung bei anderen kognitiven Prozessen, wie dem Treffen einer moralischen Entscheidung oder Empathie (15).

Abbildung 2: Gegenüberstellung der beiden beschriebenen Emotionsmodelle aus Lindquist et al. (11)



2.2.2.2 Funktionelle Netzwerke

Aufgrund des Erregungsmusters einzelner Strukturen können unterschiedliche funktionelle Netzwerke zusammengefasst werden, deren Erregung bei bestimmten Reizen besonders ausgeprägt ist und die somit in das oben beschriebene Emotionsmodell integriert werden können.

2.2.2.2.1 Limbisches Netzwerk

Enthält Anteile des anterioren Gyrus cinguli, medialen und lateralen frontalen Cortex, sowie dem medialen Temporallappen (16). Dieses Netzwerk zeigt eine ausgeprägte Erregung bei allen emotionalen Zuständen. Dieser Bereich wird als Region für die Generierung des „core affect“ angesehen (11).

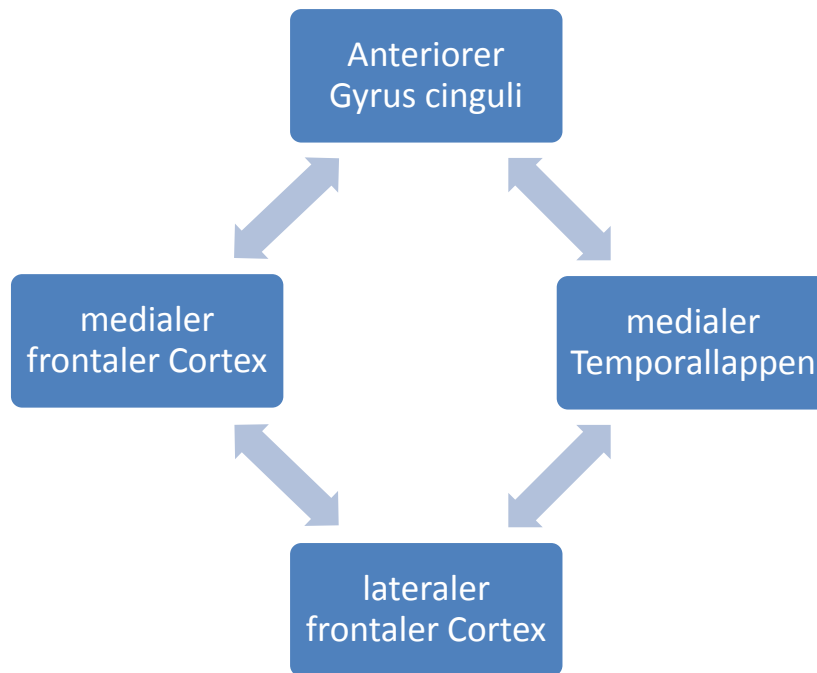


Abbildung 3: Schematische Darstellung des limbischen Netzwerkes

2.2.2.2.2 Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk

Das Netzwerk besteht aus Anteilen des mittleren Gyrus cinguli, der vorderen Inselregion und dem frontalen Operculum. (16). Das Aktivierungsmuster ist ähnlich dem des limbischen Netzwerkes, jedoch besteht auch zusätzlich eine Aktivität bei Aversion, Schmerz, Sprache und bei gerichteter Aufmerksamkeit. Es wird davon ausgegangen, dass dieses Zentrum Informationen aus dem Körper und aus anderen Hirnregionen verarbeitet und in der Folge Aufmerksamkeit und Verhalten beeinflusst (11).

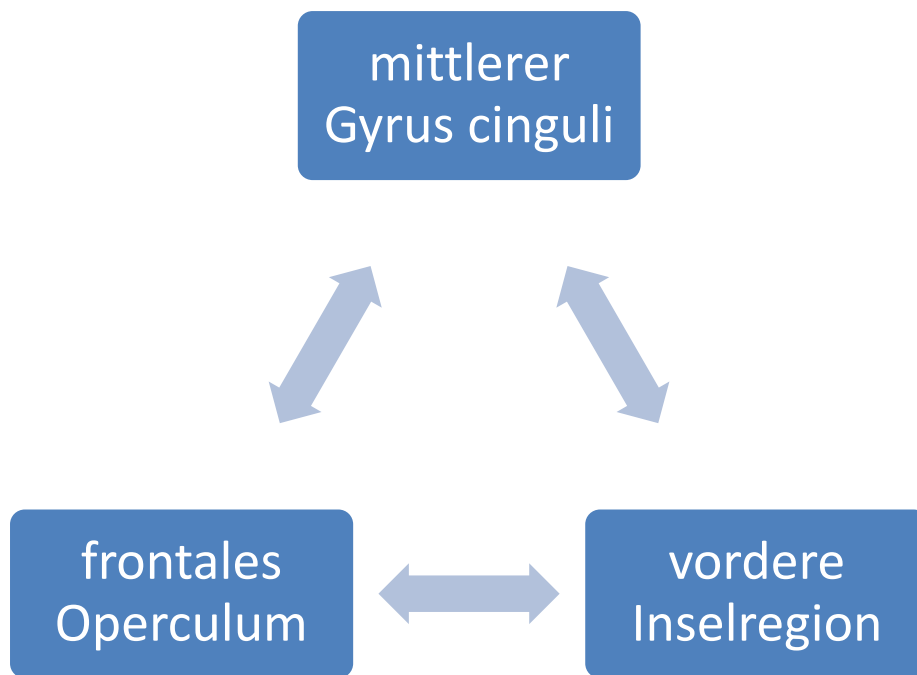


Abbildung 4: Schematische Darstellung des ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerkes

2.2.2.2.3 Default network

Es ist zusammengesetzt aus dem medialen präfrontalen Cortex, dem posterioren Gyrus cinguli, dem medialen Temporallappen, inklusive Teilen des Hippocampus, und dem oberen Sulcus temporalis (16). Die Aktivierung ist ebenfalls bei allen emotionalen Zuständen gegeben. Weiters aber auch bei autobiographischem Gedächtnis, Planung, moralischen Entscheidungen, Semantik, Laut- und Satzbildung und Änderung von emotionalen Zuständen. Diesem Netzwerk wird die Hauptfunktion in dem vorher beschriebenen Vorgang der „conceptualization“ zugesprochen. (11).

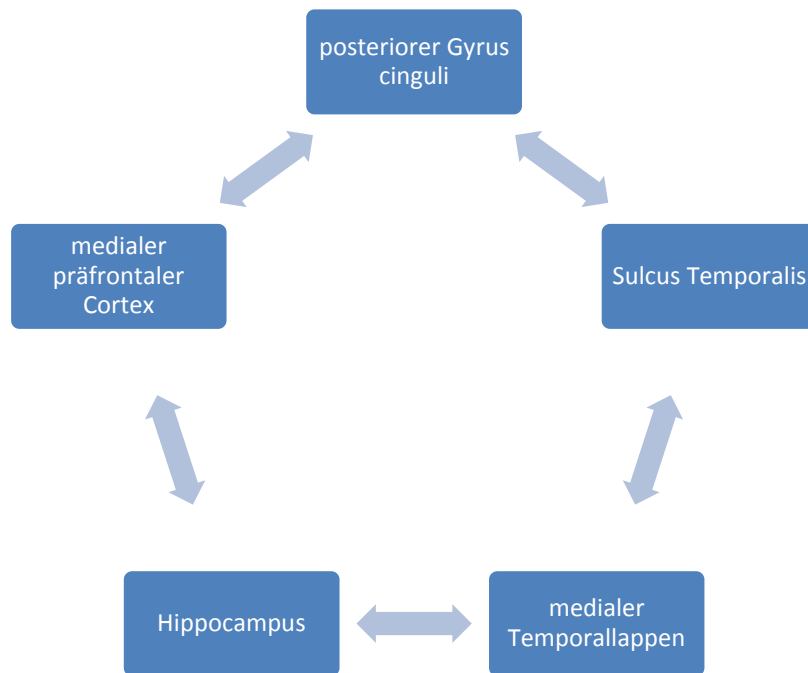


Abbildung 5: Schematische Darstellung des „default network“

2.2.2.2.4 Frontoparietales Netzwerk

Das Netzwerk ist bestehend aus dem dorsolateralen präfrontalen Cortex, dem inferioren Gyrus parietalis und kleineren Anteilen des Gyrus cinguli (16). Aktivierungsmuster zeigen sich bei Änderungen von Aufgabenstellungen, alarmierenden Situationen und dem Einsatz des Arbeitsgedächtnisses. Es wird davon ausgegangen, dass dieses System die Aufgabe, der obig beschriebenen exekutiven Kontrolle der „conceptualization“ bei der Bildung eines neuen mentalen Zustandes übernimmt (11).

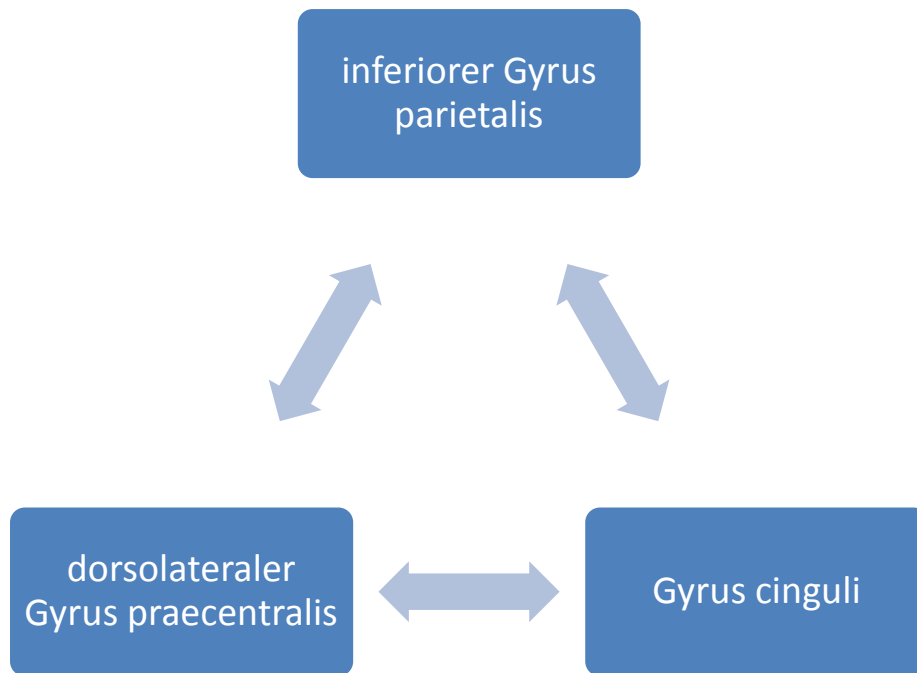


Abbildung 6: Schematische Darstellung des frontoparietalen Netzwerkes

2.2.2.2.5 Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk

Beinhaltet Bereiche des hinteren Parietallappens und des Gyrus fusiformis (16). Die Aktivität dieses Zentrums ist sehr ausgeprägt bei Prozessen des visuell-räumlich Vorstellungsvermögens. Es wird davon ausgegangen, dass jenes Netzwerk die Funktion von sensorischen Regionen beeinflusst und somit möglicherweise die Selektion von visuellen Eindrücken vornimmt und entscheidet welche emotional beantwortet werden und welche in der Wahrnehmung inhibiert werden (11).

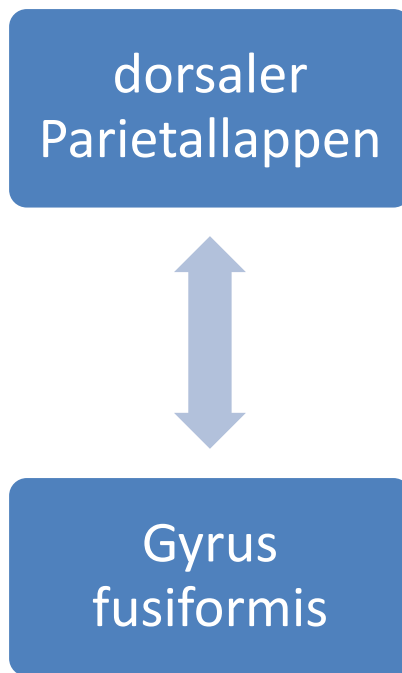


Abbildung 7: Schematische Darstellungen des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes

2.2.2.3 Hemisphärielle Funktionsaufteilung

Trotz der redundanten Anlage aller Strukturen im Gehirn ist bereits bei vielen Funktionen wie Sprache oder Motorik, erwiesen, dass die Funktion vorwiegend von einer einzelnen Hirnhälfte ausgeführt wird. Bei emotionalen Prozessen besteht ein starker Hinweis darauf, dass die Hauptlast der Funktionsbewältigung in der rechten Hemisphäre zu lokalisieren ist. Das gilt sowohl für die motorische Ausführung von emotionsassoziierten Handlungen, als auch für die sensorische Verarbeitung (17,18).

3 Erkrankungen des Affekts

Ursprünglich wurden jene Erkrankungen, die heute als affektive Störungen im ICD 10 klassifiziert sind als affektive Psychosen bezeichnet. Dieser Begriff bot eine schlechte Abgrenzung zum Zustandsbild der Psychose, auf die ich im folgenden Kapitel noch näher eingehen werde. Als affektive Störungen werden Erkrankungen bezeichnet deren Hauptsymptome in einer Veränderung der Stimmung und der Affektivität beruhen. Die Veränderung kann entweder in Richtung der Depression oder in Richtung einer gehobenen Stimmung bestehen. Meist ist auch eine Veränderung des allgemeinen Aktivitätsniveaus beteiligt (19). Historisch wurden affektive Störungen, besonders die unipolare Depression, nach hypothetischen ätiologischen Gesichtspunkten eingeteilt. So teilte man zum Beispiel die Depression in psychogen, endogen und somatogen ein. Aufgrund der nicht ausreichenden wissenschaftlichen Belegbarkeit wurde 1992 in der 10. Version des ICD der WHO eine Einteilung getroffen, die primär auf klinischen Ordnungskriterien basiert und keinen Rückschluss auf mögliche Ursachen der Erkrankung zulässt (6).

3.1 Bipolare affektive Störungen

3.1.1 Einteilung

Im klinischen Gebrauch ist gemeinläufig die Einteilung der bipolaren affektiven Störungen in zwei Gruppen üblich, die stark an die Klassifikation des amerikanischen DSM IV angelehnt ist (6).

3.1.1.1 *Bipolar I-Störung*

Diese Entität entspricht dem klassischen Begriff der manisch-depressiven Erkrankung. Es besteht hierbei ein zirkuläres Auftreten von manischen und depressiven Episoden (6).

3.1.1.2 *Bipolar II-Störung*

Es bestehen abwechselnde hypomane und depressive Episoden. Das Vorhandensein von manischen Episoden ist ausgeschlossen (6).

3.1.1.3 *Rapid cycling*

Bezeichnet einen Verlauf mit schnellem bis sehr schnellem Phasenwechsel. Es müssen hier mindestens 4 Episoden in 12 Monaten festgestellt werden (6).

3.1.1.4 *Gemischte bipolare Episode*

Es bestehen Symptome von depressiven und manischen Episoden gleichzeitig oder es besteht ein rascher Wechsel von manischen und depressiven Symptomen (6).

3.1.1.5 *Zyklothymia*

Es besteht eine chronische Stimmungsinstabilität mit fluktuierenden depressiven und maniformen Symptomen, ohne die Kriterien für eine depressive Episode oder Hypomanie zu erfüllen die mindestens 2 Jahre dauert (6).

3.1.2 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz der bipolaren Erkrankung wird je nach Betrachtung der Daten zwischen 3 und 5 % angegeben (20). Die Inzidenz betrug in einer Zeit von 10 Jahren kumulativ 2,9 % für manische, 4,0 % für hypomanische, 29,4 %, für depressive und 19,0 % für subdepressive Episoden. Der Beginn der Erkrankung manifestierte sich in den meisten Fällen bereits im Jugendalter (20). Der Erkrankungsgipfel liegt bei 20-30 Jahren. Es zeigt sich im Langzeitverlauf, dass bipolare Erkrankungen zu häufigeren Krankheitsepisoden neigen als unipolare Formen. Im Mittel sind in 25 Jahren 5 Episoden zu beobachten (6). Das Suizidrisiko liegt bei stationär behandlungsbedürftigen Fällen bei 30% und liegt somit höher als bei unipolar Depressiven. Die allgemeine Suizidrate liegt bei 19% (6)

3.1.3 Prognose und Risikofaktoren

Die Rezidivrate bei bipolaren Erkrankungen ist sehr hoch. Zu den bereits beschriebenen 5 durchschnittlichen Episoden, kommen 10% der Erkrankten hinzu, die 10 und mehr Phasen innerhalb ihres Lebens erleiden (20). Bei vielen besteht eine Residualsymptomatik, die das Risiko für eine Wiedererkrankung zusätzlich erhöht und oft eine dauerhafte Beeinträchtigung des sozialen Funktionsniveaus bedeutet (20). Als Risikofaktoren für häufige Episoden werden beschrieben: junges Ersterkrankungsalter, weibliches Geschlecht, gemischte Episoden, schwerwiegende Lebensereignisse und psychotische Symptome. Für einen chronischen Verlauf werden häufige Episoden, prämorbidie Persönlichkeitsmerkmale mit inadäquaten Copingstrategien, insuffizientes Ansprechen auf die Akut- und phasenprophylaktische Therapie, schlechte Compliance, Substanzmissbrauch und Komorbidität mit anderen psychischen und somatischen Erkrankungen als Risikofaktoren angesehen (20).

3.1.4 Klinik

Das typische Merkmal der bipolaren affektiven Störungen ist die Manie/Hypomanie, da sie das abgrenzende Merkmal zu einer unipolaren depressiven Erkrankung darstellt. Die Diagnose einer bipolaren Störung kann somit nur dann erfolgen wenn es mindestens eine manische/hypomane Episode (und mindestens eine depressive Episode) in der Anamnese gegeben hat. In diesem Kapitel wird daher nur die Manie detailliert behandelt. Die Beschreibung der Depression als Symptom erfolgt im Kapitel der unipolaren depressiven Erkrankung.

3.1.4.1 Manie

Das Kennzeichen einer Manie ist eine mit der Situation nicht im Einklang stehende gehobene Stimmung. Die Qualität der Stimmung kann von einer Euphorie bis hin zur Gereiztheit und Aggression reichen. Es besteht weiters eine ausgeprägte Antriebssteigerung mit verminderten Schlafbedürfnis und gesteigerter Libido (6). Die Personen sind allgemein distanzlos, enthemmt und neigen zu ausgeprägter Selbstüberschätzung und Größenideen. Es kommt oft zu massiven Geldausgaben und sinnlosen Einkäufen (6).

3.1.4.2 *Hypomanie*

Die Symptome einer Hypomanie sind grundsätzlich die gleichen wie bei der Manie. Sie sind hier nur weniger stark ausgeprägt und die Person ist noch in der Lage ihr Verhalten sozial adäquat zu kontrollieren (6). Weiters kann bereits bei kürzerer Symptombdauer als bei der Manie von einer Hypomanie gesprochen werden (20).

3.1.4.3 *Bipolare Mischzustände*

Als Mischzustand wird der Zustand beschrieben, bei dem bei der/ dem Betroffenen sowohl manische als auch depressive Symptome gleichzeitig oder im raschen Wechsel vorliegen. Die Stimmungslage ist vorwiegend dysphorisch. Weiters zeigen sich Aggressivität, Ängste, Schuldgefühle und Affektlabilität. Vor allem bei langzeitigen Verläufen kommt es zu einem steigenden Anteil von Mischzuständen in manischen Episoden (6).

3.1.4.4 *Zyklothymia*

Es bestehen über das normale Maß hinausgehende Stimmungsschwankungen, sowohl in positive Richtung mit ausgeprägtem Aktivitätsdrang und Optimismus, als auch negativ in Pessimismus und Niedergeschlagenheit(6) .

3.1.5 Diagnostik

Vor allem die Erstdiagnose der Erkrankung kann sich als sehr schwierig herausstellen. Wenn die erstmals merklich gewordene Episode eine Depression ist, und zu dem Zeitpunkt keine Beeinträchtigung durch ein hypomanische Phase besteht, kann es zur Fehldiagnose einer unipolaren Depression kommen (20). Weiters müssen auch organische Krankheitsbilder, die für das Auftreten von maniformen Zustandsbildern verantwortlich sein können, ausgeschlossen werden (6,20). Beim Vorliegen von psychotischen Symptomen muss eine Abgrenzung zu einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung getroffen werden. Dies kann dadurch erfolgen, dass der Inhalt von Wahnideen und Halluzinationen unterschiedlich ist. Es treten meistens Größen-, Liebes und Beziehungswahn bei der Manie oder ein hypochondrischer, nihilistischer oder Schuldwahn bei der Depression auf (20).

Tabelle 1: Somatische Krankheitsbilder die maniforme Zustandsbilder auslösen können nach (6)

Somatische Erkrankungen

- **Hyperthyreose**
- **Systemischer Lupus erythematodes**
- **Morbus cushing**
- **Multiple Sklerose**
- **Chorea Huntington**
- **Schädel-Hirn-Trauma**
- **Raumfordernde intrakranielle Prozesse**
- **Zerebrovaskuläre Erkrankungen**
- **HIV-Induzierte Manie**
- **Neosyphilis**
- **Epilepsien**

Tabelle 2: Medikamente und Substanzen die maniforme Zustände hervorrufen können nach (6)

Medikamente und psychotrope Substanzen

- **Glukokortikoide**
- **Antidepressiva**
- **Didanosin**
- **Zidovudin**
- **Ganciclovir**
- **Penicillin G**
- **Levetiracetam**
- **Kokain**
- **Halluzinogene**
- **Stimulantien**
- **Alkohol**

3.1.6 Therapie

Aufgrund des Wesens der Erkrankung gibt es bei der Therapie der bipolar affektiven Störung mehrere therapeutische Schienen. Die eine zur Behandlung einer akuten Manie, die andere zu Behandlung einer depressiven Episode und allgemein die Phasenprophylaxe zur Verhinderung/ Abschwächung neuer Episoden (21). Zur allgemeinen Phasenprophylaxe, werden die meisten Antimanika als Dauertherapie angewendet (21). Die folgenden Tabellen zeigen die therapeutischen Leitlinien für die Therapie von Manien und bipolaren Depressionen nach den Vorgaben der International Society for Bipolar Disorders und dem Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Zusätzlich zur symptomatischen Therapie ist vor allem bei ausgeprägten Manien eine zusätzliche Sedierung mit Benzodiazepinen oft notwendig, da es zum Auftreten unkooperativen Verhaltens kommen kann (6).

Tabelle 3: Therapie der akuten Manie nach (21)

Therapie der akuten Manie	
First line	<p><u>Monotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lithium • Valproinsäure • Olanzapin • Risperidon • Quetiapin • Aripiprazol • Ziprasidon • Asenapin • Palliperidon <p><u>Kombinationstherapie von Lithium/Valproinsäure mit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Risperidon</u> • <u>Quetiapin</u> • <u>Olanzapin</u> • <u>Aripiprazol</u> • Asenapin
Second line	<p><u>Monotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepin • Haloperidol • Elektrokonvulsive Therapie (ECT) <p><u>Kombinationstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lithium und Valproisäure
Third line	<p><u>Monotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorpromazin • Clozapin • Oxcarbazepin • Tamoxifen • Cariprazin <p><u>Kombinationstherapie von Lithium mit :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Valproinsäure und Haloperidon

Tabelle 4: Therapie der akuten bipolaren Depression nach (21)

Therapie der bipolaren Depression	
First line	<p><u>Monotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lithium • Lamotrigin • Quetiapin <p><u>Kombinationstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lithium und SSRI • Valproinsäure und SSRI • Olanzapin und SSRI • Lithium und Valproinsäure • Lithium und Bupropion • Valproinsäure und Bupropion
Second line	<p><u>Monotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Valproinsäure • Lurasidon <p><u>Kombinationstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Quetiapin und SSRI • Lithium und Lamotrigin • Valproinsäure und Lamotrigin • Lithium und Lurasidon • Valproinsäure und Lurasidon
Third line	<p><u>Monotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepin • Olanzapin • Elektrokonvulsive Therapie (ECT) <p><u>Kombinationstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lithium und Carbamazepin • Lithium und Pramiprexol • Lithium und Venlafaxin • Valproinsäure und Venlafaxin • Lithium und MAO-Hemmer • Lithium und TZA

- **Valproinsäure und TZA**
- **Atypika und TZA**
- **Lithium mit Lamotrigin und SSRI**
- **Valproinsäure mit Lamotrigin und SSRI**
- **Carbamazepin mit Lamotrigin und SSRI**
- **Quetiapin und Lamotrigin**

3.2 Unipolare affektive Störungen

3.2.1 Einteilung

Im klinischen Gebrauch können unipolare Störungen in depressive Episoden, also einem zeitlich begrenzten Auftreten von depressiven Symptomen (F32 und 33), und eine Dysthymia als anhaltende depressive Verstimmung eingeteilt (F34) werden (22).

3.2.2 Epidemiologie

Depressionen im Allgemeinen zählen zu den häufigsten Erkrankungen. Die Jahresinzidenz liegt bei 1-2 Erkrankungen pro 100 Einwohner. Die Lebenszeitprävalenz liegt international bei 16-20%. Die Punktprävalenz liegt bei 5,6%. Frauen sind deutlich häufiger betroffen (22). Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter liegt zwischen 35 und 45 Jahren, wobei 50% der Erkrankten bereits erste Symptome vor dem 31. Lebensjahr beschreiben (22). Es besteht eine sehr hohe Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen, wie Angststörungen, somatoformen Störungen, Essstörungen, Zwangsstörungen und Alkohol- und Substanzabhängigkeit (22).

3.2.3 Prognose und Risikofaktoren

Es besteht eine familiäre Häufung bei depressiv Erkrankten. Personen mit einem Verwandten ersten Grades, der an einer Depression erkrankt ist, haben ein 50% Risiko ebenfalls zu erkranken (22). Weitere Risikofaktoren sind frühe Trennungssituationen in der Kindheit, sowie chronische Stressbelastungen. Erschwerend für den Verlauf wirken besonders Komorbiditäten wie Abhängigkeitserkrankungen, Essstörungen und Persönlichkeitsstörungen (22). Typisch für den Verlauf einer Depression ist das episodenhafte Auftreten der Symptome, die sich auch ohne therapeutische Intervention zurückbilden können. Die mittlere Episodendauer behandelter unipolarer Depressionen liegt bei ca. 16 Wochen. Bei 50% aller Patienten kann im Verlauf ein Suizidversuch beobachtet werden. (22). Die Todesrate durch Suizid liegt bei 10% (6).

3.2.4 Klinik

Die Merkmale der unipolaren Depression können in die drei Symptomgruppen psychisch, psychomotorisch und somatisch zugeordnet werden. Das wesentlichste Merkmal ist, dass nur depressive affektive Symptome vorhanden sind (6).

3.2.4.1 *Psychische Symptome*

Vordringlich bestehen Gefühlszustände, die als Losigkeitssymptome bezeichnet werden können. Dies wären zum Beispiel Freudlosigkeit, Interesselosigkeit, Lustlosigkeit und Gefühllosigkeit. Es kann auch zum Auftreten von inhaltlichen Denkstörungen, wie melancholischen Wahnideen und paranoiden Fehldeutungen kommen. Formale Denkstörungen bestehen im Sinne von Einengung, Denkhemmung, Konzentrationsstörungen und Entscheidungsunfähigkeit. (6).

3.2.4.2 *Psychomotorische Symptome*

Es kann eine deutliche Verminderung des Antriebs beobachtet werden, weiters eine Abnahme von Initiative und Anteilnahme. Es bestehen Symptome wie Wortkargheit und Hypomimie. Die Bewegung kann bis zu einem stuporösen Zustandsbild herabgesetzt sein (6). Dem entgegengesetzt können auch Symptome wie Agitiertheit, gesteigerte motorische Aktivität mit ziellosem Herumirren und leerem Beschäftigungsdrang auftreten (6).

3.2.4.3 *Somatische Symptome*

Charakteristisch sind vegetative Störungen, wie Verstopfung, saures Aufstoßen, Nachlassen der Libido und Mundtrockenheit. Es können auch Biorhythmusstörungen, wie unruhiger Schlaf und Tagesschwankungen mit Morgenpessimismus beobachtet werden (6).

3.2.5 Diagnostik

Ausschlaggebend für die Diagnostik einer Depression sind die in der Tabelle 1 unter F 32, angeführten Kriterien. Es ist durch Anwendung dieser Kriterien der WHO auch die qualitative Einteilung in leicht, mittelgradig und schwer möglich (19). Nach der ICD-10 kann bei leichten- bzw. mittelgradigen depressiven Episoden auch klassifiziert werden, ob ein somatisches Syndrom vorliegt. Die Diagnosekriterien werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 5: Kriterien eines somatischen Syndroms nach (19)

Somatisches Syndrom
<ul style="list-style-type: none">• Interessensverlust, Verlust der Freude an normal angenehmen Aktivitäten• mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren• frühmorgendliches Erwachen• Morgentief• Objektiver Befund einer psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit• Appetitverlust• Mehr als 5% Gewichtsverlust in einem Monat• Deutlicher Libidoverlust

3.2.6 Therapie

Als Ziele der Therapie gelten die Symptome der depressiven Störung zu vermindern und eine vollständige Remission zu erreichen. Weiters soll das Auftreten einer suizidalen Handlung vermieden werden. Die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Partizipationsfähigkeit des Patienten soll wiederhergestellt werden. Das Risiko für einen Rückfall und das weitere Auftreten einer Symptomatik sollen vermieden werden (22). Bei leichten Episoden besteht eine gute Evidenz für den initialen Einsatz von Psychotherapie. Bei mittelgradigen und schweren Episoden sollte eine Pharmakotherapie vorrangig sein (22). Für die Pharmakotherapie stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen aus verschiedenen Wirkungsklassen zur Verfügung. Vorrangig sollte immer eine Monotherapie angewandt werden. Bei Versagen besteht die Möglichkeit einer Kombinationstherapie aus zwei Substanzen aus unterschiedlichen Gruppen oder eine Augmentationstherapie mit einer Substanz, die nicht aus dem Bereich der Antidepressiva stammt wie z.B. ein atypisches Neuroleptikum. Bei therapieresistenten Depressionen zeigt die Anwendung einer elektrokonvulsiven Therapie sehr gute Ergebnisse (6,22).

Tabelle 6: Antidepressive Wirkstoffe nach Anhang 3 von (22)

Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva:

- Amitriptylin
- Clomipramin
- Desipramin
- Imipramin

Tetrazyklische Antidepressiva:

- Maprotilin

Selektive Serotonin Rückaufnahme Inhibitoren:

- Citalopram
- Escitalopram
- Fluoxetin
- Fluvoxamin
- Paroxetin
- Sertralin

Monoaminoxidase Inhibitoren:

- Moclobemid

Selektive Noradrenalin und Serotonin Rückaufnahme Inhibitoren:

- Venlafaxin
- Duloxetin

Alpha 2 – Rezeptor Antagonisten:

- Mianserin
- Mirtazapin

Nicht klassifizierte Antidepressiva:

- Trazodon

3.3 Sonstige psychische Erkrankungen mit affektiver Beteiligung

Es ist annähernd keine Entität der psychischen Erkrankungen zu finden, bei der keine affektiven Symptome gegenständlich sind. Aufgrund des Umfangs dieser Thematik möchte ich auf Persönlichkeitsstörungen, Angst- und Zwangserkrankungen, sowie Konversionsstörungen nicht eingehen. Es ist ihre vollinhaltliche Darlegung auch für den inhaltlichen Einstieg in die folgenden Kapitel nicht maßgeblich. Obwohl sich der Fokus dieser Arbeit nicht auf das Krankheitsbild der Schizophrenie bezieht, möchte ich aber doch noch eine spezielle Form dieser Erkrankung kurz beschreiben, da sie in der später folgenden Analyse der strukturellen Veränderung des Gehirns für interessante vergleichende Überlegungen mit affektiven Erkrankungen herangezogen werden kann.

3.3.1 Schizoaffective Störungen

Diese Art von Störungen zeigen Symptome, die zum einen der Schizophrenie zugeordnet werden können und zum anderen affektive Symptome, die sowohl einer Manie als auch einer Depression entsprechen können. Meist ist die affektive Komponente vordringlich. Der Verlauf ist wie bei rein affektiven Störungen episodenhaft (6).

4 Psychose

Der Begriff der Psychose ist ein in der Psychiatrie vor allem im historischen Kontext sehr mannigfaltig eingesetzter Begriff. Dem entsprechend wurden im zeitlichen Verlauf viele unterschiedliche Entitäten mit dem Begriff versehen. Aktuell wird eine Psychose oder ein psychotisches Syndrom als ein Zustand bestimmter psychopathologischer Symptome schwerer Ausprägung gesehen, der mit dem Verlust der Wahrnehmung der Realität einher geht (6). Eine Einteilung kann grundsätzlich in primäre und sekundäre Psychosen getroffen werden. Als primäre Psychosen werden jene bezeichnet, die als Ursache eine psychische Erkrankung vorliegen haben. Sekundäre Psychosen haben eine somatische oder hirngorganische Veränderung als Ursache (23). Die Psychose oder einzelne psychotische Symptome stellen insofern für die neurobiologische Untersuchung von affektiven Erkrankungen ein interessantes Untersuchungsfeld dar, da sie bei allen Erkrankungen mit affektiven Komponenten auftreten können. Sie stellen somit ein quasi symptomatologisches Bindeglied zwischen unipolarer, bipolarer affektiver Störung und schizoaffektiven Störungen bzw. der Schizophrenie dar.

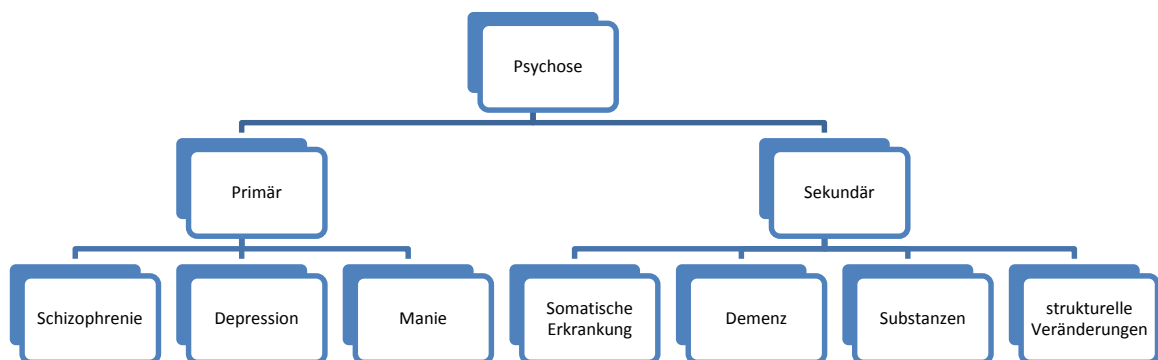


Abbildung 8: Ätiopathogenetische Einteilung der Psychosen nach (23)

4.1 Symptome

Die Psychose ist an sich ein sehr „buntes“ Krankheitsbild. Vorliegende psychopathologische Symptome können zum einen formale Denkstörungen wie inkohärentes und zerfahrenes Denken oder Gendankenabreißen sein, und zum anderen inhaltliche Denkstörungen mit wahnhaften Charakter. Prägnant und vordringlich sind jedoch Sinnestäuschungen im Sinne von Halluzinationen und Illusionen in allen Ausprägungen und Ich-Störungen. Als Ich-Störungen werden die Symptome der Derealisation, Depersonalisation, Gedankenausbreitung, Gedankenentzug, Gedankeneingebung bezeichnet (6).

4.2 Primäre Psychosen

In der ICD-10 erfolgt die Einteilung von psychotischen Symptomen vorwiegend in die Gruppe der Schizophrenie. Es werden in dieser Gruppe auch, nicht mit anderen Krankheitsbildern in Verbindung stehende, psychotische Zustandsbilder zusammengefasst (19). Wie bereits in den Kapiteln 3.2 und 3.3 dargestellt, können auch bei schweren Verläufen der bipolaren oder unipolaren affektiven Störung psychotische Zustandsbilder auftreten. Die psychotischen Symptome treten hier entweder aus einer schweren depressiven oder manischen Episode heraus auf.

4.3 Sekundäre Psychosen

Grundsätzlich kann rein symptomatologisch keine Unterscheidung zwischen primärer oder sekundärer Psychose getroffen werden. Deswegen muss es bei der Erstmanifestation eines psychotischen Zustandsbildes zu einer umfassenden Abklärung aller möglichen Ursachen kommen. Die Primäre Psychose stellt dann als Befund eine Ausschlussdiagnose dar. (23).

4.3.1 Endokrinologische Erkrankungen

Aufgrund der systemischen Wirksamkeit ist bei Störungen des endokrinen Systems auch von einer ausgeprägten Beeinflussung des Zentralnervensystems auszugehen. Psychotische Zustände werden sowohl bei Hyper-, wie auch Hypothyreodismus beschrieben. Weiters werden diese auch bei Hypercortisolismus, Insulinomen und bei Phäochromozytomen beobachtet (23).

4.3.2 Autoimmunerkrankungen

Ein deutlicher Anteil psychotischer Zustände wird bei zerebraler Beteiligung im Rahmen eines systemischen Lupus erythematoses oder anderen Autoimmunerkrankungen beobachtet. Außerdem können psychotische Zustände im Rahmen einer Cortisoltherapie im Zuge dieser Erkrankung auftreten (24).

4.3.3 Infektionen

Das Bestehen einer Enzephalitis kann zur Ausprägung unterschiedlicher psychischer und neurologischer Symptome führen. Hierzu zählt auch die Psychose. Weiters können auch Neuroleues und HIV- Infektionen mit psychotischen Symptomen assoziiert sein (23)

4.3.4 Epilepsie

Im Zuge einer Temporallappenepilepsie können psychotische Zustände im Rahmen eines Anfalls auftreten. Weiters werden psychotische Symptome bei therapierefraktären und vielzähligen Anfallsepisoden beobachtet (23).

4.3.5 Vaskuläre Schädigungen

Als Folge von ischämischen oder hämorrhagischen Insulten können neuropsychiatrische Symptome beobachtet werden. Neben depressiven Episoden und Angststörungen, welche die häufigsten Symptome darstellen, können auch psychotische Zustände auftreten (25).

4.3.6 Traumatische Läsionen

Nach ausgeprägten traumatischen Beschädigungen des Gehirns, können eine Vielzahl von neuropsychiatrischen Symptomen beobachtet werden. Häufig sind Persönlichkeitsveränderungen bei ausgeprägten Frontalhirnschädigungen aber auch Antriebsverminderungen und Depressionen. Psychotische Zustände nach traumatischen Läsionen sind oft geprägt von halluzinanten Episoden (26).

4.3.7 Dementielle Erkrankungen

Psychotische Zustände sind ein bei ausgeprägten dementiellen Erkrankungen häufiges Symptom. Sie sind jedoch in unscharfer Abgrenzung zu einem Delirium aufzufinden. Bei Morbus Alzheimer sind akustische, wie optische Halluzinationen zu beobachten (27). Bei anderen Demenzformen, wie der Fronto-temporalen Demenz sind psychotische Symptome wesentlich geringer ausgeprägt (28).

4.3.8 Substanzwirkungen

Eine Vielzahl von Substanzen kann die Entstehung von psychotischen Symptomen hervorrufen. Hinausgehend über klassische Halluzinogene, können unter bestimmten Voraussetzungen, wie Stoffwechselerkrankungen, schweren Infektionen und Organinsuffizienzen auch andere Substanzen, wie Antibiotika, psychische Symptome hervorrufen (23).

5 Funktionelle und strukturelle Veränderungen

Seit dem Aufkommen moderner bildgebender Methoden, die zum ersten Mal eine detaillierte Darstellung des Gehirns liefern konnten, kam es zu vielseitigen Bemühungen mit Hilfe dieser Methoden funktionelle und strukturelle Veränderungen bei psychiatrischen Erkrankungen zu finden. Es kam in den letzten Jahren zu einer Vielzahl von Ergebnissen, denen allen gemein ist, dass sie eine sehr große Varianz aufweisen (29). Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Entwicklung besonders bei funktionellen Verfahren bei weitem noch nicht am Ende ist und mit einer zunehmenden Verfeinerung der Methoden ihre Bedeutung im klinischen Alltag wachsen wird (29).

5.1 Methoden

Zur wissenschaftlichen Betrachtung der folgenden Fragestellungen kommen im Wesentlichen die gleichen Methoden wie im klinischen Alltag zur Anwendung. Besonders strukturelle Bildgebungsverfahren wie MRT und CT sind alltäglich in der klinischen Praxis. Zur besseren Übersicht im folgenden Kapitel möchte ich nur zusammenfassend die wesentlichsten Eigenschaften der Methoden darlegen.

5.1.1 Strukturelle Verfahren

5.1.1.1 Computertomografie (CT)

Diese Methode basiert auf dem Einsatz von Röntgenstrahlen, wobei die Aufnahme mittels eines rotierenden Detektors erfolgt. Die aufgezeichneten Schwächungswerte werden in eine Bildmatrix rückgerechnet wodurch Schichtbilder des jeweils aufgenommenen Volumens entstehen. Die Schichtdicken betragen zwischen 3 und 7 Millimeter, somit kann der Gehirnschädel lückenlos erfasst werden (30). Da die Kontrastierung aufgrund von Dichteunterschieden entsteht, zeigt das CT eine sehr gute Auflösung im Bereich des Knochens bzw. zur Abgrenzung von anderen Geweben davon (30)

5.1.1.2 *Magnetresonanztomografie (MRT)*

Das Verfahren verwendet Magnetfelder zur Anregung von Wasserstoffatomkernen im Gewebe. Durch die Einwirkung der Magnetfelder auf die räumliche Ausrichtung von Rotationsvektoren kommt es zur Abgabe von Energie, die gemessen und mathematisch in eine Bildinformation umgewandelt wird (30). Es können Schichtdicken mit bis zu unter 1 Millimeter generiert werden. Durch die Anwendung unterschiedlicher Sequenzen diverse Gewebebereiche hervorgehoben werden. Der weichgewebliche Kontrast innerhalb des Gehirns ist überragend höher als in der Computertomografie (30).

5.1.1.2.1 *Diffusion-Tensor-Imaging (DTI)*

Die Diffusionsbildgebung gibt Auskunft über die räumliche Verteilung und Bewegung von Wassermolekülen. Daraus lässt sich ein Hinweis auf die morphologische Integrität der weißen und grauen Substanz des Gehirns ableiten. Bei der Diffusions-Tensor Bildgebung ist eine Differenzierung der Molekülbewegung in mehreren Raumrichtungen möglich. Die Moleküldiffusion wird durch unterschiedliche Barrieren wie Zellwände oder membranöse Strukturen innerhalb der Zellen eingeschränkt (31). Ischämische sowie entzündlich-, demyelinisierende Gewebeveränderungen des Gehirns beeinflussen das Diffusionsverhalten von Wassermolekülen. Entlang der Nervenfasern ist dabei die Beweglichkeit größer als senkrecht zum Faserverlauf. Durch die Richtungsabhängigkeit der Molekülbewegung ergeben sich Informationen über den Verlauf und die Integrität zerebraler Faserverbindungen (31).

5.1.2 Funktionelle Verfahren

5.1.2.1 *Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI)*

Die Aktivierung eines Hirnareals führt zur Veränderung im Blutfluss in der jeweiligen Region. Sobald eine entsprechende Tätigkeit ausgeführt wird, gibt es einen erhöhten Blutfluss im entsprechenden Hirnareal. Die Flusszunahme übersteigt die tatsächliche Nachfrage nach Sauerstoff. Diese Zunahme des oxygenierten Blutes relativ zu dem deoxygenierten Blut resultiert in einer Änderung im MRT Signal entsprechend der Phasen bei der Aktivierung oder der Ruhe (31). Der Signalunterschied zwischen dem Ruhezustand und dem aktivem Zustand wird einem hoch aufgelösten anatomischen Bild überlagert. Die fMRI erlaubt die Darstellung der Aktivierung des Gehirns in einem weiten Bereich von motorischen-, sensorischen- und kognitiven Aufgaben (31).

5.1.2.2 Positronenemissionstomografie (PET)

Diese Methode stellt ein nuklearmedizinisches Verfahren dar, in dem ein mit verstoffwechselbaren Stoffen, meist Glukose, gekoppeltes Radionuklid intravenös appliziert wird. Es können somit Areale mit hoher Stoffwechselaktivität in Abgrenzung zu jenen mit niedriger topographisch aufgelöst werden (30).

5.2 Bipolar affektive Störung

Der bereits oben erwähnte stetige Fortschritt der funktionellen und mikrostrukturellen Bildgebung führte in den letzten Jahren zu einem massiven Anstieg der Forschungstätigkeiten, auch im Bereich der bipolar affektiven Erkrankung. Trotz der sehr großen Zahl an Primärliteratur ist die Datenlage meistens auf das Symptomgebiet der Bipolar-I Erkrankung beschränkt (32). Obwohl die Datenlage sehr heterogen ist, wird es als erwiesen angesehen, dass die Genese der bipolar affektiven Erkrankung von jenen neuronalen Zentren ausgeht, die nach modernem Wissensstand, für die emotionale Funktion des Gehirns verantwortlich sind (32). Führende Arbeiten zu diesem Thema bestätigen die Relevanz von zwei ventralen präfrontalen Netzwerken, die in ihrer Definition jenem in Kapitel 2.2.2.2 beschriebenen „limbischen“ und dem „default network“ entsprechen (33). Auch die rekurrende Verbindung dieser Zentren mit subkortikalen Strukturen und die daraus resultierenden Feed-Back Verbindungen, die Informationen für die Amygdala und andere limbische Strukturen modulieren können, werden beschrieben (33). Es wird zusätzlich eine Diskriminierung dahingehend getroffen, dass der ventrolaterale Anteil externe emotionale Eindrücke, wie Gesichtsausdrücke oder Ähnliches, verarbeitet und der ventromediale Anteil interne emotionale Stimuli prozessiert (33-35). Daraus resultiert, dass sich die bestehenden Forschungsarbeiten besonders auf jene Regionen beziehen (32,33)

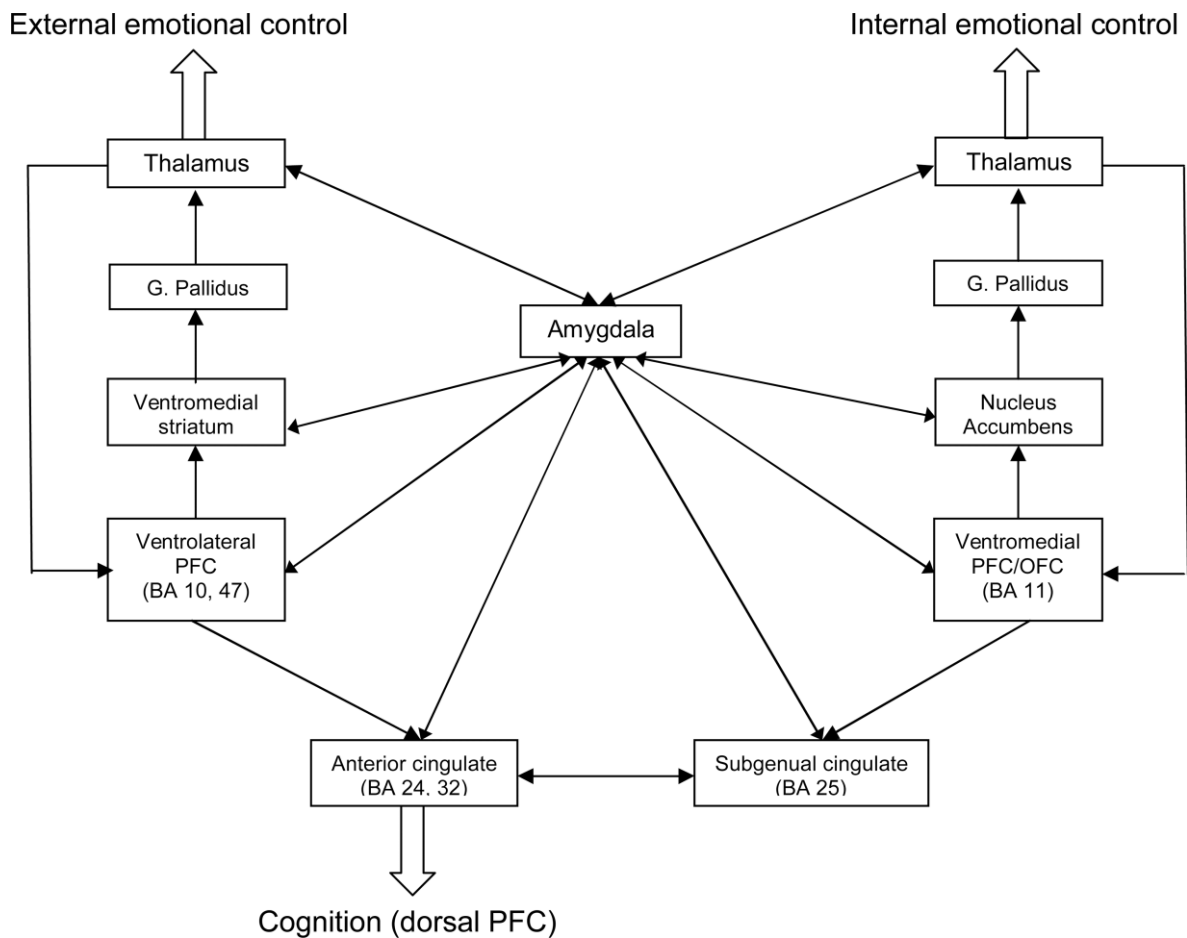


Abbildung 9: Schematische Darstellung der für die bipolare affektive Erkrankung wesentlichen zerebralen Strukturen nach (32)

5.2.1 Funktionelle Veränderungen

5.2.1.1 Amygdala

Die Amygdala war bereits in der physiologischen Betrachtung eine Kernstruktur der emotionalen Prozessierung. Es wurde im Zuge von fMRI-Untersuchungen festgestellt, dass es in einer manischen Phase bei Personen mit einer bipolar affektiven Erkrankung zu einer deutlich erhöhten Amygdalaaktivierung als Reaktion auf emotionale Gesichtsausdrücke kommt (36). Ähnliche Beobachtungen wurden auch während depressiven Phasen und der Remissionsphase gemacht (35,37). Die Amygdalaaktivierung bei bipolarer Erkrankung scheint also ein phasenunabhängiger Zustand zu sein, der möglicherweise als trait-Marker von Bedeutung ist (32). Zusammenfassend kann man feststellen, dass eine vermehrte Aktivierung nur als Reaktion auf bestimmte äußere Stimuli auftritt, hierbei aber charakteristisch für die Erkrankung ist (32). Bei durchgeführten Emotionsreaktionstests konnte während manischen Phasen auch eine reduzierte Amygdalareaktion auf emotionale Inputs beobachtet werden. Es wird davon ausgegangen, dass im Zuge der Manie eine

generell erhöhte Grundaktivität der Amygdala vorliegt, welche dann im weiteren Verlauf zu einer eingeschränkten dynamischen Funktionsanpassung führt und es daher zu einer abgestumpften Reaktion auf emotionale Inputs kommt (32). Unabhängig von den Detailresultaten scheint eine abnorme Amygdalafunktion ein kardinales Symptom der bipolaren Erkrankung zu sein (36,38). Weiterführende Beobachtungen weisen sogar darauf hin, dass eine abnorme Amygdalareaktion auch bei asymptomatischen Verwandten von bipolar affektiv Erkrankten beobachtet werden kann (39). Zum momentanen Zeitpunkt liegen noch keine Ergebnisse vor, die eine differenzierte Reaktion auf unterschiedliche emotionale Stimuli ausreichend darlegen (32). Außerdem ist die Interpretation der Befunde begrenzt, da die fMRI- wie bereits in Kapitel 5.1.2.1 beschrieben- keine absoluten Aktivierungszustände darstellen kann. Es bedarf stets die Subtraktion zu einem Unterscheidungswert (31,32).

5.2.1.2 Ventraler präfrontaler Kortex

Als wesentlichstes Zentrum der funktionellen Regulation der Amygdala werden, wie bereits erwähnt, die ventralen (orbitofrontalen und lateralen) Areale des präfrontalen Kortex angesehen. Veränderungen der kortikalen Funktion in diesen Arealen im Zuge von bipolar affektiven Erkrankungen wurden seit vielen Jahren in unterschiedlicher Ausprägung beobachtet (32,40). Durchwegs konnte eine reduzierte Aktivität der oben beschriebenen Zentren beobachtet werden (35,41,42). Die Reduktion der Aktivierung wurde sowohl bei euthymen Patienten (43), als auch bei Personen mit vorherrschenden depressiven und manischen Symptomen gefunden (44). Innerhalb manischer und depressiver Zustände konnte eine Unterscheidung hinsichtlich der funktionellen Aufteilung der Hemisphären festgestellt werden. Bei manischen Zuständen ist eine Minderung der Aktivität vorwiegend im rechtshemisphäriellen Kortex zu beobachten. Bei depressiven Zuständen hingegen ist die Aktivierungsminderung vorwiegend in der linken Hemisphäre bestehend (44). Es bestehen auch Hinweise darauf, dass es während euthymen Phasen zu einer stärkeren Aktivierung des präfrontalen Kortex kommt um die verstärkte Amygdalaaktivität zu kompensieren (45).

5.2.1.2.1 Konnektivität

Die Messung der Konnektivität zweier cerebraler Strukturen erfolgt über die Bestimmung der Korrelation der Aktivität der betrachteten Zentren über die Zeit im Zuge einer fMRI-Messung. Besteht eine hohe zeitliche Korrelation der Aktivität wird daraus eine hohe funktionelle Verbindung abgeleitet (32). In mehreren Arbeiten wurde eine reduzierte Konnektivität zwischen Amygdala und dem ventralen präfrontalen Kortex beschrieben (41,46). Diese Reduktion kann sowohl in manischen als auch in depressiven Zuständen beobachtet werden (46,47). Veränderungen der Konnektivität können auch im Zusammenhang mit dynamischen Prozessen beobachtet werden. Es konnten veränderte Konnektivitätsmuster zwischen Amygdala und präfrontalem Kortex als Reaktion auf positive emotionale Gesichtsausdrücke, während einer depressiven Phase, bestimmt werden. Die Dysfunktion besteht jedoch nur bei Personen mit einer bipolar affektiven Erkrankung, nicht bei unipolar Depressiven (47). Diese unterschiedliche Aktivitätsantwort scheint sich als ein deutliches Unterscheidungskriterium zwischen unipolarer und bipolarer Depression herauszustellen. Es wird sogar von einigen Autoren als mögliches zukünftiges Instrument zur diagnostischen Differenzierung zwischen unipolarer und bipolarer Erkrankung angesehen (32).

5.2.1.3 Anteriorer Gyrus cinguli

Der Gyrus cinguli stellt sich generell als ein wesentliches Element der emotionalen Funktion des Gehirns dar. Wie bereits in Kapitel 2.2.2.2. dargelegt, ist er funktionell in mehrere emotionale Netzwerke eingebunden. Somit kann dieser Struktur die Rolle als funktionelles Schaltstück zwischen ventralen und dorsalen Netzwerken zugeschrieben werden (16,40). Seine Rolle als funktionelle Verbindung zwischen emotionalen und kognitiven Funktionen wird als eine weitere wesentliche physiologische Grundlage der affektiven Regulation angesehen (32). Aufgrund von funktionellen Studien, wurde seine Funktion auch als reziproke Modulierung von emotionalen und kognitiven präfrontalen Zentren beschrieben (48). Eine veränderte Aktivität, vor allem des anterioren Gyrus cinguli, bei Personen mit einer bipolar affektiven Erkrankung, wurde in mehreren Untersuchungen festgestellt. Während manischer Episoden konnte eine erhöhte Aktivität des anterioren Gyrus cinguli, im Vergleich zu gesunden Menschen, festgestellt werden. Im Rahmen einer Depression war die Aktivität vermindert (36,49). Während euthymen Phasen wurde vor allem eine verminderte Aktivität der dorsalen Anteile festgestellt (50).

5.2.1.3.1 Konnektivität

Während manischen Phasen konnte weiters ein verändertes Konnektivitätsmuster des anterioren Gyrus cinguli mit der Amygdala beobachtet werden (51). Dieser Zustand wurde auch als funktionelle Dissoziation im Rahmen unterschiedlicher affektiver Zustände bezeichnet (40).

5.2.1.4 Subkortikale Strukturen

Die vielzähligen kommissuralen Verbindungen zwischen Kortex und subkortikalen Ganglien zeigen bereits das wohl wesentliche Zusammenspiel dieser Strukturen bei der Ausübung ihrer Funktion. Zusätzlich zu der bereits dargestellten Dysfunktionalität der Amygdala, könnten auch funktionelle Veränderungen bei anderen Strukturen festgestellt werden. Vor allem während manischer Phasen zeigen sich in vielen Strukturen veränderte, meist erhöhte, Aktivierungsmuster (52). Besonders deutlich konnte eine stark erhöhte Aktivität in den Basalganglien festgestellt werden. Dies wurde im Zusammenhang mit einer reduzierten Aktivität in beiden Putamen festgestellt (35). Im Rahmen von emotionalen kognitiven Tests wurde eine reduzierte Aktivierung des linken Nucleus caudatus, des Putamens, sowie des rechten Thalamus, auf emotionale Stimuli festgestellt (43)

5.2.1.5 Metabolismus

Veränderungen des zerebralen Metabolismus bei bipolar affektiv Erkrankten werden sehr heterogen beschrieben. Grundsätzlich kann eine Reduktion des, mittels PET-Untersuchungen gemessenen, Glucosestoffwechsels in unterschiedlichen Arealen festgestellt werden (53,54). Die verringerte Glucoseaufnahme kann vorwiegend in den bereits für die Pathogenese relevanten Regionen, wie Gyrus cinguli, Striatum und Teilen des präfrontalen Kortex, beobachtet werden (54).

5.2.1.6 Tabellarische Zusammenfassung

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.2.1

Funktionelle Veränderungen	
Amygdala	<ul style="list-style-type: none"> • Verstärkte Aktivierung als bei Kontrollpersonen • Reduzierte Reaktion auf emotionale Inputs während manischer Phase • Reduzierte Konnektivität mit ventralen präfrontalen Kortex
Ventraler präfrontaler Kortex	<ul style="list-style-type: none"> • Generell reduzierte Grundaktivität • Während Manie Aktivitätseinschränkung rechtshemisphäriell betont • Während Depression links hemisphäriell betont • Stärkere Aktivierung während euthymer Phase • Reduzierte Konnektivität mit der Amygdala
Anteriorer Gyrus cinguli	<ul style="list-style-type: none"> • Vermehrte Aktivität während einer manischen Phase • Verminderte Aktivität während einer Depression • Veränderte Konnektivität mit der Amygdala während einer manischen Phase
Subkortikale Strukturen	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzierte Aktivität im Putamen • Reduzierte Aktivität des linken Nucleus caudatus
Metabolismus	<ul style="list-style-type: none"> • Verringerter Glucosestoffwechsel im Gyrus cinguli, Striatum und Teile des ventralen präfrontalen Kortex

5.2.2 Strukturelle Veränderungen

Die Untersuchung struktureller Veränderungen brachte schon vor langem erste Ergebnisse. Jedoch waren sie stets sehr unspezifisch. Beobachtete strukturelle Veränderung beziehen sich vor allem auf eine Zunahme der kortikalen Volumens des linken Temporallappen und der grauen Substanz der Amygdala (55). Weiters konnte im Rahmen der gleichen Untersuchung festgestellt werden, dass Patienten die unter einer Dauertherapie mit Lithium stehen, ein Vergrößertes Volumen von Hippocampus und Amygdala zeigen (55). Durch das Aufkommen funktioneller Verfahren, konnte das Augenmerk struktureller Untersuchungen auf neue Regionen gelenkt werden. Der Schwerpunkt aktueller Forschungen liegt vor allem bei der Anwendung von mikrostrukturellen Verfahren um mögliche strukturelle Defekte als Grundlage funktioneller Alterationen feststellen zu können.

5.2.2.1 Strukturelles Volumen

Die am frühesten festgestellten Veränderungen waren tendenzielle Vergrößerungen der Seitenventrikel (56), auch wenn diese Beobachtung nicht spezifisch für die bipolar affektive Erkrankung ist. Deutliche volumetrische Unterschiede zeigten sich bei Kindern von bipolar affektiv Erkrankten. Hier wurde ein erhöhtes Volumen der grauen Substanz, sowohl im präfrontalen als auch im parahippocampalen Kortex festgestellt (57,58). Eine weitere Veränderung ist in der, für die bipolar affektive Erkrankung wohl maßgeblichsten Struktur, der Amygdala, zu finden. Hier kann ebenfalls eine Vergrößerung des Volumens im Vergleich zu normalgesunden Personen beobachtet werden (29,32). Bei Jugendlichen mit bipolarer affektiver Erkrankung konnte diese Veränderung nicht beobachtet werden, tendenziell zeigt sich hier sogar ein vermindertes Amygdalavolumen (59).

5.2.2.2 *Marklagerläsionen und Mikrostrukturelle Veränderungen*

Durch eine Vielzahl von Untersuchungen konnte das vermehrte und von herkömmlichen vaskulären Risikofaktoren unabhängige Auftreten von subkortikalen Marklagerhyperintensitäten (White matter lesions WML oder white matter hypertensions WMH) bei Menschen mit einer bipolar affektiven Erkrankung, festgestellt werden (29,60). Aufbauend auf diese, im konventionellen MRT gemachten, Beobachtungen wird zur detaillierten Erfassung mikrostruktureller Defizite innerhalb des Marklagers das in Kapitel 5.1.1.2.1 beschriebene Verfahren des Diffusion Tensor Imaging angewandt. Die Lokalisation der Marklagerläsionen ist sehr inhomogen. Im Zuge einer systematischen Metaanalyse wird aber eine leichte Dominanz von fronto-limbischen Bereichen beschrieben (61). Die Zusammenfassung der in mehreren Arbeiten beschriebenen topographischen Cluster von mikrostrukturellen Veränderungen wird in der Tabelle 9 dargestellt. In der folgenden Darstellung werden die Veränderungen der fraktionierten Anisotropie (FA) in Bezug auf die betreffenden, mittels DTI rekonstruierten, Fasertrakte dargestellt. Die Interpretation wird dahingehend erschwert, dass in den selben Clustern sowohl eine erhöhte (BD>HC), als auch eine erniedrigte fraktionale Anisotropie (BD<HC) gemessen wurde und somit keine einheitliche Aussage getroffen werden kann. Die Tabelle bezieht sowohl Ergebnisse aus Voxel-Based-Analyses (VBA), als auch Tract-based spatial statistics (TBSS) mit ein. Die Bewertung dieser Daten stellt sich generell als sehr schwierig dar, da die untersuchten Gruppen, sehr heterogene Eigenschaften hinsichtlich ihrer Klinik, Komorbiditäten, Alter und Therapie aufweisen. Weiters ist die starke Variabilität der Daten auf eine Reihe möglicher methodischer Artefakte zurückzuführen (61). Grundsätzlich kann gesagt werden, dass die mehrheitliche Tendenz der Daten auf eine Reduktion der FA in den betroffenen Zentren hinweist, welches die These einer fehlerhaften Myelinisierung betroffener Trakte untermauert (29,61). Weiters ist auch anzumerken, dass die topographische Verteilung der Signalalterationen nicht zur Gänze deckungsgleich mit den bestehenden pathophysiologischen Erkenntnissen ist.

Tabelle 8: Ergebnisse einer Meta-Analyse von DTI-Studien über Marklagertrakte mit veränderten FA-Werten nach (61)

Marklagertrakte mit veränderten FA-Werten				
	VBA-Resultate (10 Arbeiten)		TBSS-Resultate (5 Arbeiten)	
	FA<HC	FA>HC	FA<HC	FA>HC
<u>Komissurale Trakte</u>				
Corpus callosum	7	0	1	0
Cingulum	5	0	2	0
Fasciculus longitudinalis sup.	5	1	0	0
<u>Assoziationstrakte</u>				
Fasciculus longitudinalis inf.	6	0	0	0
Fasciculus fronto-occipitalis	5	0	0	0
Fasciculus uncinatus	2	0	1	3
Ant. Radiatio thalamica	6	2	0	1
Sup. Radiatio thalamica	7	0	0	0
<u>Projektionstrakte</u>				
Post. Radiatio thalamica	3	0	0	0
Post. Corona radiata	0	0	3	7
<u>Unidentifizierte</u>	0	0	3	7
<u>GESAMT</u>	34	3	10	14

5.2.2.3 Histologische Veränderungen

Bei histologischen post-mortem Studien konnten mehrere Veränderungen des geweblichen Aufbaus festgestellt werden. Im Bereich des präfrontalen Kortex konnte vor allem in der Region des Brodmannareals 9 eine Reduktion der Nervenzelldichte festgestellt werden. Die Reduktion bezog sich besonders auf große glutamaterge Pyramidenzellen. Auch im anterioren Gyrus cinguli konnte eine reduzierte Dichte vor allem im subgenualen Anteil, beobachtet werden. (62). Eine Reduktion von Nicht-Pyramidenzellen konnte im Hippocampus und im Hypothalamus festgestellt werden. Zusätzlich konnte im Hippocampus beobachtet werden, dass die Dichte an Verästelungen der apikalen Dendriten von Pyramidenzellen reduziert ist (62). Bezüglich der Gliazellen konnte sowohl im gesamten präfrontalen Kortex, als auch im gesamten Gyrus cinguli eine Reduktion der Gliazelldichte beobachtet werden. Zum Teil konnten auch apoptotische Oligodendrozyten in präfrontalen kortikalen Arealen gesehen werden (62).

5.2.2.4 Tabellarische Zusammenfassung

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.2.2.

Strukturelle Veränderungen	
Strukturelles Volumen	<ul style="list-style-type: none">• Vergrößerung der Seitenventrikel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen• Vermehrtes Volumen des parahippocampalen und präfrontalen Kortex bei Kindern von bipolar Erkrankten• Vergrößertes Volumen der Amygdala• Geringeres Amygdalavolumen bei Jugendlichen
Mikrostrukturelle Veränderungen	<ul style="list-style-type: none">• Vermehrte Anzahl und Volumen von Marklagehyperintensitäten im Vergleich zu Normalgesunden• Inkohärente Daten bei DTI-Untersuchungen siehe Tabelle 9
Histologische Veränderungen	<ul style="list-style-type: none">• Reduktion der Nervenzelldichte im präfrontalen Kortex und anteriorer Gyrus cinguli• Reduktion der Dendriten der Pyramidenzellen im Hippocampus• Reduktion der Gliazelldichte im präfrontalen Kortex und im Gyrus cinguli

5.3 Unipolar affektive Störung

Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, ist die unipolare affektive Erkrankung mit ihren Symptomen ein sehr weit verbreitetes Krankheitsbild. Dementsprechend sind neurobiologische Untersuchungen auf diesem Gebiet sehr weitreichend. Generell ist die zusammenfassende Darstellung des bisherigen Erkenntnisstandes jedoch nicht so klar möglich wie bei der bipolar affektiven Erkrankung, da die Varianz und die Schwerpunktsetzungen der Studien ausufernd sind. Aufgrund dessen ist die allgemeine Darstellung der unipolar affektiven Erkrankung eher kurz gehalten und der Schwerpunkt in den folgenden Vergleich zwischen den einzelnen Entitäten gelegt.

5.3.1 Strukturelle Veränderungen

5.3.1.1 Strukturelles Volumen

Die deutlichsten beschriebenen Veränderungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bestehen in der Reduktion des Volumens unterschiedlicher zerebraler Strukturen. In Meta-Analysen mehrfach beobachtet wurden Volumenreduktionen vor allem im Bereich des präfrontalen Kortex und des Gyrus cinguli, sowie im Hippocampus, Nucleus Caudatus und dem Putamen (63-65). Es konnte weiters festgestellt werden, dass das Ausmaß der strukturellen Volumsabnahme deutlich mit dem klinischen Verlauf und den Therapieeffekten, wie Anzahl der manischen oder depressiven Phasen oder Dosierung der Therapeutika, in Zusammenhang steht (65). Es wurde nachgewiesen, dass Veränderungen wie reduziertes Hippocampus- oder frontales kortikales Volumen, schon bei Erstauftreten der Symptomatik und vor Einsetzen der erstmaligen medikamentösen Therapie beobachtet werden können (66,67).

5.3.1.2 Marklagerläsionen und Mikrostrukturelle Veränderungen

Wie bei der bipolar affektiven Erkrankung, kann auch bei der unipolaren Depression eine verstärkte und von ihren bekannten Risikofaktoren unabhängige Steigerung der Prävalenz von Marklagerhyperintensitäten festgestellt werden (65). Weiterführende Untersuchungen mittels Diffusion-tensor Imaging zeigten multiple Abnormitäten der Marklagerintegrität. Aus Meta-Analyse Daten ergab sich eine Betonung der Alteration vor allem in Strukturen des Frontal- und Temporallappens und in Fasertrakten, die kommissurell zwischen den beiden genannten Strukturen wirken (68).

5.3.1.3 Tabellarische Zusammenfassung

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.3.1

Strukturelle Veränderungen	
Strukturelles Volumen	<ul style="list-style-type: none">• Volumenreduktion in Hippocampus, Nucleus caudatus, Putamen, präfrontaler Kortex Gyrua cinguli• Abhängigkeit der Reduktionen von klinischen Verlauf und Therapie
Mirkostrukturelle Veränderungen	<ul style="list-style-type: none">• Vermehrtes Vorkommen von Marklagerhyperintensitäten• Multiple Ausbreitung der Läsionen• Möglicherweise Betonung auf frontale und temporale Regionen

5.3.2 Funktionelle Veränderungen

Funktionelle Veränderungen bei der unipolaren Depression sind ein grundsätzlich schwer zu fassendes Feld, da das Krankheitsbild, wie oben beschrieben, sehr pluripotent ist und auch die Studiendesigns sehr uneinheitlich sind. Daher sind Untersuchungen die sich rein auf depressive Symptomatik beziehen, viel seltener, als zum Beispiel bei der bipolar affektiven Störung. Im Zuge einer fMRI Studie konnte bei der Durchführung von Gedächtnisaufgaben eine verstärkte Aktivierung des Gyrus parahippocampalis als bei einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Weiters wurde festgestellt, dass Personen mit einer Depression mit psychotischen Symptomen diese aberrante Aktivierung bereits bei einem geringeren Testniveau zeigte als solche ohne psychotischen Symptomen (69). Bei einer Untersuchung unter Anwendung eines Sprachgedächtnistests zeigten nur depressive Patienten mit psychotischen Symptomen, eine reduzierte Aktivität von Hippocampus, Insel und präfrontalem Kortex im Gegensatz zu der gesunden Kontrollgruppe (70). Bei depressiven Personen, die einer 6 monatigen antidepressiven Therapie unterzogen wurden, konnte eine Veränderung des Aktivierungsmusters des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei der Regulation von negativen Emotionen beobachtet werden. Die hierbei beobachtete schnellere Aktivierung dieser Region konnte nur bei jenen Personen gesehen werden, bei denen es auch im Rahmen der Therapie zu einer Verbesserung der Symptomatik kam (71).

5.3.2.1 Konnektivität

Im Vergleich zu gesunden Personen wurde eine Veränderung der regionalen Konnektivität im dorsalen Striatum, im inferioren frontalen Kortex, sowie im occipitalen, wie auch im somatosensorischen Kortex, festgestellt. Eine Veränderung des Aktivierungsmusters des frontalen Kortex konnte mit dem aktuellen Bestehen von depressiven Symptomen assoziiert werden. Die Anzahl der depressiven Symptome stand im Zusammenhang mit einer Veränderten Topologie des rechten Putamens. Dieses Resultat war unabhängig von bestehenden Symptomen, Medikation und Krankheitsdauer. Es konnte daraus der interessante Schluss gezogen werden, dass die Reorganisation der striatalen Konnektivität einen wesentlichen Einfluss auf den Episodenverlauf der Depression ausübt (72).

5.3.2.2 Metabolismus

Im Zusammenhang mit den oben beschriebenen strukturellen und funktionellen Veränderungen können auch bei der unipolaren depressiven Störung veränderte metabolische Zustände aufgezeigt werden. Durchgehend ist dabei zu beobachten, dass die metabolischen Veränderungen in jenen Regionen anzufinden sind, die auch funktionelle oder strukturelle Veränderungen zeigen (73). Es konnte ein reduzierter Glucosemetabolismus sowohl in den Regionen des Gyrus cinguli, als auch im frontalen Neokortex, dem Hippocampus und den Basalganglien festgestellt werden (74,75). Ein weiteres interessantes Resultat ist, dass wie in mehreren Studien gezeigt, eine Normalisierung des Metabolismus unter einer antidepressiven Therapie eintritt (75-77). Jedoch bestehen auch Studien, die aufzeigen konnten, dass es unter Anwendung einer Elektrokrampftherapie im Rahmen einer Depression zu keiner eindeutigen, auf die Intervention zurückzuführenden, Veränderung des Glucosemetabolismus kommt (78).

5.3.2.3 Tabellarische Zusammenfassung

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.3.2

Funktionelle Veränderungen	
Aktivierung	<ul style="list-style-type: none">• Verstärkte Aktivierung des Gyrus parahippocampalis bei Gedächtnisaufgaben• Reduktion der Aktivierung von Hippocampus, Insula und präfrontalen Kortex bei Anwendung des Sprachgedächtnisses nur bei Vorliegen von psychotischen Symptomen• Veränderung des Aktivierungsmusters des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Ansprechen einer antidepressiven Therapie
Konnektivität	<ul style="list-style-type: none">• Veränderte Konnektivität im dorsalen Striatum, frontalen, somato-sensiblen und occipitalen Kortex• Konnektivitätsveränderungen im frontalen Kortex stehen im Zusammenhang mit dem aktuellen Bestehen von Symptomen
Metabolismus	<ul style="list-style-type: none">• Reduktion des Glucosemetabolismus im Gyrus cinguli, frontalen Kortex, Hippocampus und in den Basalganglien• Zunahme des Metabolismus unter Antidepressiver Therapie

5.4 Psychose

Wie bereits beschrieben stellt der Zustand oder die Symptomgruppe der Psychose eine Gemeinsamkeit aller beschriebenen affektiven Erkrankungen dar. Daher ist es auch sehr naheliegend, dass der Frage nach den neurophysiologischen Prozessen, die diesem Zustand zu Grunde liegen, intensiv nachgegangen wird. Wie ich zum Teil bereits erwähnt habe, ist vor allem die Fragestellung interessant, wie sich krankhafte affektive Zustände durch die Anwesenheit oder das Fehlen von psychotischen Symptomen unterscheiden. Folgend werde ich auch auf den Vergleich zwischen psychotischen affektiven Störungen und der Schizophrenie oder schizoaffectiven Störung eingehen.

5.4.1 Strukturelle Veränderungen

5.4.1.1 *Graue Substanz*

Grundsätzlich ist das Vorliegen von psychotischen Symptomen immer mit einer schwerwiegenderen Verlaufsform der jeweiligen Krankheitsentität vergesellschaftet (6,79). Es ist naheliegend, dass jene Personen mit psychotischen Verlaufsformen, auch im Vergleich zu Gesunden, die deutlichsten Veränderungen zeigen. Eine großangelegte Studie an einem Kollektiv aus mehreren hundert Patienten und Patientinnen mit einer psychotischen Störung, zeigte eine deutliche Abnahme des Volumens der grauen Substanz, vor allem in den Regionen des Frontallappens, Gyrus cinguli, Insula, Basalganglien und Thalamus (79). Im Vergleich zeigte sich, dass die Verteilung der Veränderungen bei allen Krankheitsentitäten weitestgehend überlappte. Am ausgeprägtesten aber zeigten sich die Veränderungen bei Menschen die an einer Schizophrenie erkrankt waren und bei Menschen mit einer schizoaffectiven Störung. Zwischen an Schizophrenie und schizoaffectiv Erkrankten zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Nur bei Personen mit einer schizoaffectiven Störung konnte ein Zusammenhang der kortikalen Volumsabnahme mit der Dauer der Erkrankung nachgewiesen werden (79).

5.4.1.2 *Weisse Substanz*

Die vergleichende Betrachtung von Marklagerveränderungen bei psychotischen Störungen zeigt grundsätzlich die gleiche Heterogenität wie in der singulären Betrachtung der einzelnen Störungen. Jedoch konnten durch vergleichende Studien interessante Trends festgestellt werden, die auch für fortführende Forschungen richtungsweisend sind. In einer Studie konnte generell eine ausgeprägte Reduktion der fraktionalen Anisotropie bei Personen mit bipolarer Störung mit psychotischen Symptomen im Vergleich zu einer gesunden

Kontrollgruppe festgestellt werden. Jedoch zeigten im Vergleich schizophrene Personen diesen Unterschied nicht. Auch im direkten Vergleich zeigten die bipolaren Patienten eine geringere fraktionale Anisotropie als Schizophrene, vor allem in den Regionen der Capsula interna, dem Corpus callosum und der posterioren Corona radiata (80). Diesem Ergebnis stehen jedoch Resultate aus ähnlichen Vergleichsstudien zwischen Patienten mit bipolar affektiven Störung und Schizophrenie gegenüber, bei denen gar kein Unterschied zwischen der fraktionalen Anisotropie beider Erkrankungen festgestellt werden konnte (81,82).

5.4.1.3 Tabellarische Zusammenfassung

Tabelle 12: Zusammenfassung der Kapitel 5.4.1

Strukturelle Veränderungen	
Graue Substanz	<ul style="list-style-type: none"> • Volumsabnahme im frontalen Kortex, Gyrus cinguli, Insula, Basalganglien und Thalamus • Ausgeprägte Veränderungen bei Schizophrenen
Weisse Substanz	<ul style="list-style-type: none"> • Geringere fraktionale Anisotropie bei Probanden mit bipolar affektiver Störung als bei Schizophrenen • FA-Veränderungen bei sind bei Schizophrenen tendenzielle seltener zu beobachten

5.4.2 Funktionelle Veränderungen

5.4.2.1 Inselregion

Ein sehr interessanter Aspekt stellt die Betrachtung der Funktion der Inselregion in Zusammenhang mit psychotischen Symptomen dar. Wie bereits in Kapitel 2.2.2.2.2. beschrieben, ist vor allem der vordere Anteil dieser anatomischen Region als Bestandteil des für den Zustand der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins zuständigen Netzwerkes zu betrachten. Interessant ist hierbei, dass genau jene Region bei der Umschaltung zwischen einem Ruhezustand und aufgabenbezogenen Zuständen involviert ist (83). Darauf aufbauend wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Entstehen von psychotischen Symptomen auf eine generelle Fehlfunktion der Inselregion zurückzuführen ist. Durch diese Fehlfunktion würde es zu einem funktionellen Abriss des Aufmerksamkeitsnetzwerkes kommen, wodurch es zu einer unangebrachten Lenkung der Aufmerksamkeit auf innerlich generierte Eindrücke, wie innere Stimmen, kommt und äußerliche Eindrücke fehlinterpretiert werden, was z.B. zu Halluzinationen führen könnte (84). Diese Annahme stellt sich in soweit als sehr interessant dar, da wie bereits beschrieben in allen psychotischen Krankheitsentitäten strukturelle und funktionelle Veränderungen der Inselregion beobachtet werden konnten (32,69,73).

5.4.2.2 Tabellarische Zusammenfassung

Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse 5.4.2

Funktionelle Veränderungen	
Inselregion	<ul style="list-style-type: none">• Veränderte Aktivitätsmuster der Inselregionen während dem Bestehen von psychotischen Symptomen

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

6.1.1 Biologische Grundlagen

Die anatomischen und physiologischen Grundlagen der affektiven Erkrankungen stellen sich als ein sehr weitreichendes Feld dar. Ursprüngliche Ansätze einzelne funktionelle Gruppen für diese Funktion zu definieren scheinen unangebracht. Die bisherige Definition des limbischen Systems ist uneinheitlich und entspricht nicht zur Gänze den aktuellen funktionellen Erkenntnissen. Funktionell ist von einem multilokalen System auszugehen, welches aus mehreren Zentren aufgebaut ist, deren Funktion mehrere Teilbereiche der Emotion umfassen und deren Funktionsweisen sich auch zum Teil überschneiden. Folgend sind jene noch einmal tabellarisch aufgelistet. Dem traditionellen Kanon der medizinischen Wissensgewinnung folgend, kann das Verständnis der gesunden Funktion einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis des Krankhaften leisten. Weiterführend können Erkenntnisse dieser Betrachtungen Fragestellungen bezüglich der Lokalisation und Funktion präzisieren. Weiters ermöglicht der Vergleich von Ergebnissen von krankhaften Veränderungen mit jenen Erkenntnissen eine bessere Validierung der Ergebnisse, da man dadurch sagen kann, ob die Messung zum Beispiel vollkommen abberant von bisherigen physiologischen Erkenntnissen ist oder nicht. Für die Zukunft wäre es meiner Meinung nach sinnvoll, ein genormtes topographisches Modell der Netzwerke zu erstellen, wodurch einheitliche Messungen und Vergleiche zwischen den einzelnen Untersuchungen ermöglicht werden. Weiters könnte vertieft das Instrument der DTI-Traktographie angewandt werden, damit auch im Bereich der Marklagerarchitektur eine mögliche funktionelle Kartographierung einzelner Fasertrakte ermöglicht wird.

Tabelle 14: Zusammenfassung der funktionellen Netzwerke nach Kapitel 2.2.2.2.

Netzwerkname	Funktion
Limbisches Netzwerk	Generierung des „Core affect“
Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk	Modulation der Aufmerksamkeit durch Integration innerer Funktionszustände
Default Network	Änderung des emotionalen Zustandes und Integration von exekutiven Funktionen
Frontoparietales Netzwerk	Exekutive Kontrolle bei Einnahme eines neuen affektiven Zustandes
Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk	Selektion und Integration von sensorischen Informationen

6.1.2 Bipolar affektive Störung

Im Rahmen der bipolar affektiven Erkrankung stellte sich vor allem die Bedeutung der Verbindung zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen als bedeutsam heraus. Die Amygdala scheint als zentrale Struktur bei der Entstehung dieser Erkrankung eine wesentliche Rolle zu spielen. Ein weiterer wichtiger Faktor scheint der funktionelle Zusammenhang zwischen der Funktion der Amygdala und des präfrontalen Kortex zu sein. Sowohl während einer manischen Phase, als auch bei einer Depression, konnte eine reduzierte Aktivität beobachtet werden. Dieser Sachverhalt stellt einen der prägnantesten aller beobachteten Zusammenhänge dar. Auch die auffällig veränderte Konnektivität beider Strukturen unterstreicht die Bedeutung dieses Dualismus. Für zukünftige Betrachtungen wären beispielweise detaillierte traktographische Analysen der Verbindungen dieser zwei Regionen interessant. Weiters könnte die Anwendung eines Tiermodells Informationen über die Auswirkungen struktureller Interventionen auf funktionelle Messungen bringen. Hierzu müsste eine topographisch standardisierte Unterbrechung von Fasertrakten zwischen Amygdala und präfrontalen Kortex erfolgen und die daraus entstehende funktionelle Veränderung der Aktivierungsmuster beobachtet werden. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass eine detaillierte Messung und Interpretation der kortikalen Funktion nur sehr eingeschränkt möglich sein wird, da die relevanten physiologischen Vorgänge mit den bestehenden Methoden nur unzureichend abgebildet werden können. Ein weiteres interessantes und bisher nur sehr gering behandeltes Thema ist die Bedeutung der weiteren

subkortikalen Strukturen. Eine detaillierte Untersuchung dieser Zusammenhänge könnte weiterführend neue Resultate bringen. Andere Aspekte, wie die Veränderungen des Metabolismus, sind sehr unspezifisch. Es konnten keine eindeutige Ursachen dafür festgemacht werden. Eine mögliche Erklärung, im Einklang mit den beobachteten histologischen Veränderungen, wäre eine Reduktion stoffwechselaktiver Zellen in den betroffenen Regionen. Weiters könnten mit dieser Annahme auch die Veränderungen des Volumens einzelner Strukturen erklärt werden. Die Grundlage teilweise gemessener Volumenzunahmen bleibt weiterhin unklar. Besonders interessant ist der beobachtete Einfluss von Lithium auf der strukturelle Volumen gewisser Bereiche. Die Tatsache, dass als Effekt der Lithiumeinnahme es zu einer spezifischen Volumenzunahme einer umschriebenen Region kommt, könnte dahingehend interpretiert werden, dass Lithium genau dort eine charakteristische Wirkung aufweist. Das vermehrte Auftreten von Marklagerhyperintensitäten stellt eine der gesichertsten Beobachtungen dar, wobei der genaue Grund, sowie die beobachteten Zusammenhänge mit dem Krankheitsverlauf sehr inhomogen sind. Grundsätzlich bietet diese Thematik aufgrund ihrer bisher nur groben wissenschaftlichen Auswertung auch ein sehr interessantes Feld für zukünftige Untersuchungen.

6.1.3 Unipolar affektive Störung

Ähnlich wie bei der bipolar affektiven Störung, konnte auch hier vereinzelt eine sehr deutliche Volumenreduktion beobachtet werden. Bemerkenswert ist hier, dass die Lokalisation der Veränderungen sich von jener der bipolar affektiven Erkrankung unterscheidet. Diese Veränderungen sind deckungsgleich mit den bereits beschriebenen Modellen der emotionalen Funktion. In den vorliegenden Untersuchungen wurde deutlich, dass das Ausmaß der Veränderungen stark mit dem klinischen Verlauf und der Therapie zusammenhängt. Dies ist vor allem in Anbetracht zukünftiger Untersuchungen ein wichtiges Faktum, da meiner Meinung nach hier noch ausreichend Möglichkeiten für weitere Analysen bestehen. Annähernd deckend sind die Ergebnisse bei der Untersuchung von Marklagerhyperintensitäten bei unipolarer und bipolarer affektiver Störung. Wobei es hier, wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, sehr schwierig ist eine einheitliche Aussage zu treffen, da die Daten sehr inkohärent sind und bei der unipolaren affektiven Erkrankung die individuellen Verläufe und die Art der Symptomatik wesentlich heterogener sind als bei der bipolaren Variante. Aufgrund dieser starken Unterschiede sind viele Untersuchungen auf den Vergleich zwischen Patienten mit und ohne psychotische Symptome bezogen, da hier

symptomatisch die deutlichste Abgrenzung möglich ist. In diesem Rahmen konnten vor allem die funktionellen Untersuchungen gute Ergebnisse bringen. Aufgrund einer deutlichen Eingrenzung einiger auffälliger Lokalisationen kann sogar eine, zumindest nach den Messergebnissen, funktionelle Unterscheidung zwischen unipolarer und bipolarer Depression getroffen werden. Dieses Resultat ist sicher als eines der Interessantesten anzusehen, da es, eine weitere Validierung vorausgesetzt, möglicherweise die erste Möglichkeit einer bildgebenden Differentialdiagnostik in der Psychiatrie darstellt. Auch funktionell konnte eine klare Veränderung in Abhängigkeit von der angewandten Therapie festgestellt werden. Hier wären weiterführend detaillierte Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen Therapiedauer, Symptomen, angewandter Substanz und den zu beobachtenden Veränderungen der zerebralen Funktion äußerst vielversprechend. Grundsätzlich sind viele Ergebnisse nur sehr grob und für den weiteren Erkenntnisgewinn wären detaillierte Resultate, aus denen weiterführend mögliche therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden können sehr zielführend. Auch bei der unipolaren affektiven Störung, können beobachtete metabolische Veränderungen nur schwer interpretiert werden. Weder ihre Ursache ist geklärt, noch kann über ihre funktionelle Bedeutung eine klare Aussage getroffen werden. Dadurch sehe ich es auch für künftige Untersuchungen als guten Ansatz an, funktionelle und metabolische Messungen zu kombinieren, um hieraus einen Vergleich ziehen zu können.

6.1.4 Psychose

Auch im Feld der vergleichenden Betrachtung aller psychotischen Erkrankungen zeigt sich ein, wie erwartet, heterogenes Resultat hinsichtlich der beobachteten Veränderungen. Jedoch zeigten sich vor allem zwischen den Entitäten des schizophrenen Formenkreises und jenen der rein affektiven Erkrankungen eklatante Unterschiede, sodass, weiterhin unklar ist, ob man dies als Hinweis auf einen Unterschied in der Pathogenese dieser Erkrankungen interpretieren könnte. Das Muster der strukturellen Veränderungen, vor allem im Substanzvolumen, scheint bei allen psychotischen Veränderungen ähnlich zu sein, jedoch zeigen sie in der klassischen Schizophrenie die deutlichste Ausprägung. Bei den Veränderungen der weissen Substanz haben wir ein sehr ambivalentes Bild der Ergebnisse, woraus sich keine wirklich sinnhafte allgemeine Aussage ableiten lässt.

Die Erkenntnisse über die Bedeutung der Inselregion bei der Entstehung von psychotischen Symptomen sind meiner Meinung nach sehr interessant, da sie eine der wenigen Punkte sind, die aktuelle physiologische Modelle mit beobachteten pathologischen Veränderungen verknüpfen. Jedoch kann noch nicht gesagt werden, ob daraus die letztendliche Erklärung für die Entstehung von psychotischen Symptomen abgeleitet werden kann. Weiters ist die Erklärung der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen den einzelnen psychotischen Krankheitsentitäten noch offen.

6.2 Limitierungen der Ergebnisse

6.2.1 Diffusion Tensor Imaging

Besonders bei dieser speziellen Form der Magnetresonanzbildgebung ist auffällig, dass die Resultate unabhängig davon, ob die Untersuchung auf einzelne psychotische oder affektive Krankheitsentitäten gerichtet ist, stets inhomogen und letztendlich wenig aussagekräftig sind Resultate bringen. Dieses Problem wurde schon in vielen wissenschaftlichen Reviews angeführt (61,80). Als Ursache dafür wird eine sich stark unterscheidende Zusammensetzung der Probandengruppen angenommen. Wenn Personen mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen und vor allem auch heterogenen medikamentösen Behandlungen betrachtet werden, sind die direkten Effekte dieser Faktoren auf die strukturellen Veränderungen nicht bestimmbar und somit kann daraus abgeleitet werden, dass sich die Einzelresultate maßgeblich unterscheiden. Zum momentanen Zeitpunkt kann schließlich nicht gesagt werden, wie reagibel die Mikrostruktur des Marklagers auf die oben genannten Faktoren ist. Ein weiterer angeführter Punkt ist, dass die bestehenden Studien mittels DTI „Region of Interest“ Untersuchungen sind. Das heißt, dass die untersuchten Regionen vorab aufgrund hypothetischer Überlegungen ausgewählt wurden (80). Dies führt dazu, dass andere Bereiche, die möglicherweise bedeutende Auffälligkeiten zeigen würden, nur in geringem Ausmaß untersucht werden, da sie in aktuellen Thesen nicht erfasst sind. Jedoch ist auch, vor allem im Bereich der Traktographie, eine gewisse Unschärfe betreffend einzelner technischer Verfahren gegeben. So werden Einschränkungen der „Voxel based Analysis“ bei der Erfassung posteriorer Fasertrakte beschrieben. Hingegen zeigen TBSS-Analysen wiederum Defizite in der Erfassung von langfaserigen Trakten (61). Wobei hier anzufügen ist, dass es sich hierbei nur um sehr allgemeine Aussagen handelt und es noch eine Vielzahl von konkreter statistischer und technischer Diskussionspunkte gibt, die wahrscheinlich Rahmen dieser Arbeit sprengen würden.

6.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomografie

Auch diese Methode scheint, obwohl auf ihr viel Hoffnung für zukünftige Untersuchungen beruht, in manchen Bereichen methodisch unscharf zu sein. Grundsätzlich wird bei der Durchführung einer solchen Messung eine sehr große Anzahl an Daten produziert, welche eine Summation aus Werten von tausenden Voxeln aus dem gesamten Gehirn darstellt. Die Auswahl, welches davon ein signifikantes Ereignis darstellt, wird nur aufgrund der Auswahl durch den Betrachter bestimmt (32). Es existieren unterschiedliche Verfahren zur Bestimmung des Unterschieds in der gemessenen Aktivität einzelner Voxel und dafür, um

zu sagen ob diese Unterscheidung aufgrund der Reaktion auf einen bestimmten Stimulus zurückzuführen ist. Jedoch können jene Methoden nicht die Qualität der Aktivierung einzelner Voxels bewerten und somit eine wirkliche Aussage über die Bedeutung der einzelnen Messungen treffen, da grundsätzlich nicht bekannt ist was eine Veränderung der im fMRI gemessenen Aktivität funktionell überhaupt bedeutet (32). Strakowski et al. gingen aufgrund dieser Situation sogar so weit zu behaupten, dass bisherige Ansätze zwar zur Generierung von Thesen tauglich sind, jedoch bei der Überprüfung und Anwendung von Thesen versagen (32). Auch im Bereich des fMRI stellen „Region of Interest“ bezogene Analysen die gleichen Schwächen wie bei den strukturellen Verfahren des DTI dar. Als mögliche Lösung dieser Limitationen wird die kombinierte Anwendung von voxelbezogenen Methoden und ROI-Analysen vorgeschlagen, welche sowohl die Untersuchung bestehender Thesen als auch die Generierung neuer Modelle ermöglicht (32). Die Erarbeitung und ständige Weiterentwicklung dieser Modelle ist als wesentlicher Grundbaustein der funktionellen Bildgebung anzusehen, da nur der Vergleich funktioneller Messungen mit den bestehenden Kenntnissen über funktionelle Netzwerke produktive und anwendbare Resultate bringen und das Potential dieses wertvollen Instruments voll ausschöpfen kann (85).

6.3 Zukünftige Untersuchungen

Aufbauend auf bestehende Ergebnisse und die Kenntnis über die Limitationen möchte ich zusammenfassend mögliche Ansätze für zukünftige Untersuchungen auf diesem Gebiet darlegen. Ein sehr oft beschriebenes Problem stellen die heterogenen Probandengruppen bei einzelnen Untersuchungen dar. Für zukünftige Untersuchungen könnten enger definierte Einschlusskriterien, vor allem hinsichtlich der klinischen Symptomatik eine bessere statistische Aussagekraft erzielen (32). Weiters würden dadurch auch bildgebende Verfahren profitieren, da eine größere Möglichkeit der vergleichenden Betrachtung gegeben ist und somit möglicherweise die Anzahl unbekannter störender Variablen reduziert werden kann (32). Zusätzlich ist es meiner Meinung nach auch ein sehr interessanter Ansatz, longitudinale Studien bezüglich des Zusammenhangs funktioneller und struktureller Veränderungen, sowohl im Zusammenhang mit den affektiven Symptomen, als auch mit der angewandten medikamentösen Therapie durchzuführen. Ich persönlich bin der Überzeugung, dass besonders Studien, die auf die Wirkung von Medikamenten eingehen, bei einer korrekten Durchführung, sehr vielversprechend sind, da sie nicht nur möglicherweise praktische klinische Informationen liefern könnten, sondern auch möglicherweise der Schlüssel zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden physiologischen Prozesse sind. Dahingehend könnten im Sinne der engeren Gruppendifinition zum Beispiel bei bipolar affektiv Erkrankten, die strukturellen und funktionellen Unterschiede zwischen, mit Lithium behandelten, phasenstabilen zu gleich behandelten phasenunstabilen Patienten untersucht werden. Ähnliche Untersuchungen könnten auch im Vergleich mit anderen Therapeutika durchgeführt werden. Ein weiterer, in der bestehenden Literatur vorgeschlagener, Ansatz ist die intensive Betrachtung der Phase der Erstmanifestation affektiver Erkrankungen (32). Hier werden das nur eingeschränkte Vorhandensein von Störfaktoren, wie der Einfluss bereits stattgefundener medikamentöser Therapien oder Ähnlichem als Vorteil angeführt. Weiters könnten damit genauere Untersuchungen hinsichtlich der neuronalen Entwicklung durchgeführt werden, die möglicherweise neue Hinweise hinsichtlich der These einer neuronalen Entwicklungsstörung geben.

6.4 Schlussworte

Die vorangegangenen Kapitel zeigten die umfassende Erkenntnislage unterschiedlicher Ergebnisse in mannigfaltigen Gebieten und Fragestellungen auf. Nun muss man sich die Frage stellen, welche tatsächliche Erkenntnis aus den gemachten Beobachtungen gewonnen werden kann, bzw. mit welchen Thesen und Überlegungen sie in Einklang zu bringen sind. Grundsätzlich kann vorweg gesagt werden, dass die Erstellung eines physiologischen Konzeptes der Emotion wesentlich leichter ist, als daraus die Ableitung zu den physiologischen Veränderungen der zu beobachtenden krankhaften Veränderungen zu finden. Grundsätzlich bleiben alle bisherigen Modelle reine Theorien, da die Methodik der Messung einen sehr großen Anteil an Abstraktion und axiomatischen Ansätzen besitzt und noch immer fernab einer in vivo Beobachtung steht. Vor allem bei der Beobachtung der Veränderung im Zuge von Erkrankungen kann noch immer gesagt werden, dass man im Wesentlichen nicht weiß auf welcher Grundlage das Messergebnis beruht. Interpretationen folgen stets nur im Vergleich zu Vormessungen und durch Auswertung der statistischen Signifikanz. Statistik kann aber letztendlich, egal wie komplex sie sein mag, nur die Entstehung eines Ergebnisses vom Zufall abgrenzen. Sehr deutlich wird dies im Kapitel der mikrostrukturellen Veränderungen. Durch die vielseitige Anwendung neuerer Verfahren kommt es zu einer Vielzahl unterschiedlicher Messungen. Jedoch kann keine ein wahrhaft sinnhaftes Ergebnis abliefern. Es besteht in vielen Bereichen, also sowohl bei funktionellen, als auch bei strukturellen Veränderungen die Situation, dass viele Veränderungen die man signifikant beobachten kann, wahrscheinlich zum Teil von uns unbekanntem und von der eigentlichen Erkrankung unabhängigen Faktoren, beeinflusst werden. Man kann also zusammenfassend sagen, dass momentan die vielseitigen Untersuchungen zu diesem Thema noch immer auf den großen Durchbruch warten. Die Situation von uns Untersuchenden ist in vielen Bereichen momentan mit dem platonischen Höhlengleichnis vergleichbar, da unsere Beobachtungen nur auf abstrahierten und zum Teil unscharfen Abbildungen der Wirklichkeit basieren. Die zwischen uns und der physiologischen „Wirklichkeit“ stehende Technik stellt den Schlüssel für den letztendlichen Erkenntnisgewinn dar. Trotz aller bestehenden Widrigkeiten sehe ich in diesem Feld ein enormes Zukunftspotential, da es das Potential hat das bisherige Verständnis des medizinischen Gebietes der Psychiatrie zu revolutionieren und schlussendlich den historischen Vorwurf der fehlenden biologischen Erklärbarkeit ihrer Krankheitsmodelle zu entkräften.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Geschichte der Psychiatrie. 2014; Available at: http://de.wikipedia.org/wiki/Geschichte_der_Psychiatrie. Accessed 09/10, 2014.
- (2) Ackerknecht E. Kurze Geschichte der Psychiatrie. 2nd ed. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 1967.
- (3) Gross G, Huber G. Psychopathologie der Schizophrenie und Brain Imaging. Fortschr Neurol Psychiatr 2008;76:49-56.
- (4) Affekt,der. Available at: <http://www.duden.de/rechtschreibung/Affekt>. Accessed 07/09, 2014.
- (5) Stowasser J editor. Lateinisch-Deutsches Schulwörterbuch. Wien: öbv&hpt; 1997.
- (6) Rothenhäusler B, Täschner K editors. Kompendium praktische Psychiatrie. 1st ed. Wien: Springer-Verlag; 2007.
- (7) Bleuler M. Affektivität. In: Bleuler M, editor. Lehrbuch der Psychiatrie. 11th ed. Berlin: Springer; 1969. p. 58-69.
- (8) affective neuroscience. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/Affective_neuroscience. Accessed 07/09, 2014.
- (9) Trepel M. Neuroanatomie. 4th ed. München: Elsevier; 2008.
- (10) Bechmann I, Nitch R. Zentrales Nervensystem, Systema nervosum centrale. In: Fanghänel F, Anderhuber F, editors. Waldeyer, Anatomie des Menschen. 17th ed. Berlin: Wilhelm DeGruyter; 2003. p. 355-550.
- (11) Lindquist KA, Barrett LF. A functional architecture of the human brain: emerging insights from the science of emotion. Trends Cogn Sci (Regul Ed) 2012 11;16(11):533-540.
- (12) Barret LF. The future of psychology: connecting mind to brain. Perspect Psychol Sci 2009;4(4):326-339.
- (13) Barsalou L. Simulation, situatedconceptualization, and prediction. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364(1521):1281-1289.
- (14) Vytal K, Hamann S. Neuroimaging Support for Discrete Neural Correlates of Basic Emotions: A Voxel-based Meta-analysis. J Cogn Neurosci 2010 12/01; 2014/07;22(12):2864-2885.
- (15) Spreng R, Mar R, Kim A. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. J Cogn Neurosci 2009;21(3):489-510.

- (16) Yeo B, Krienen F, Sepulcre J, Sabuncu M, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011;106(3):1125-65.
- (17) Borod J, Cicero B, Obler L, Welkowitz J, Erhan H, Santschi C, et al. Right hemisphere emotional perception: evidence across multiple channels. *Neuropsychology* 1998 Jul;12(3):446-458.
- (18) Yarkoni T, Poldrack R, Nichols T, Van Essen D, Wager T. Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods* 2011;8(8):665-670.
- (19) WHO. ICD-10. 2013; Available at: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/block-f30-f39.htm#top>. Accessed 07/15, 2013.
- (20) Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Version 1.4 ed.; 2012.
- (21) Yatham L, Kennedy S, Parikh S, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013;15(1):1-44.
- (22) Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression. Version 1.3 ed.; 2012.
- (23) Freudenreich O. Differential Diagnosis of Psychotic Symptoms: Medical "Mimics". 2012; Available at: <http://www.psychiatrytimes.com/forensic-psychiatry/differential-diagnosis-psychotic-symptoms-medical-%E2%80%9Cmimics%E2%80%9D>. Accessed 07/21, 2014.
- (24) Postal M, Costallat L, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2011 Sep 1;25(9):721-36.
- (25) Chemerinski E, Levine S. Neuropsychiatric disorders following vascular brain injury.. *Mt Sinai J Med* 2006 Nov;73(7):1006-1014.
- (26) Fleminger S. Long-term psychiatric disorders after traumatic brain injury. . *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008;42(1):123-130.
- (27) Cohen-Mansfield J, Golander H, Heinik J. Delusions and hallucinations in persons with dementia: a comparison of the perceptions of formal and informal caregivers.. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2013 Dec;26(4):251-258.
- (28) Mendez M, Shapira J, Woods R, Licht E, Saul R. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review.. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(3):206-211.

- (29) Grunze A, Meisenzahl E, Grunze H. Bildgebende Verfahren bei bipolaren Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81(1):17-21.
- (30) Reiser M, Kuhn F, Debus J editors. *Duale Reihe-Radiologie*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
- (31) Zentrum für Bildgebung in den Neurowissenschaften. Diffusion-Tensor-Imaging. Available at: http://www.kgu.de/bic/Allgemein.htm#DTI_Allgemein. Accessed 07/22, 2014.
- (32) Strakowski S, Adler C, Almeida J, Altshuler L, Blumberg H, Chang K, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord* 2012 June;14(4):1-17.
- (33) Townsend J, Altshuler L. Emotion processing and regulation in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012;14(4):326-339.
- (34) Yamasaki H, LaBar K, McCarthy G. Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *PNAS* 2002;99:1147-11451.
- (35) Chen C, Suckling J, Lennox B, Ooi C, Bullmore E. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;3(1):1-15.
- (36) Altshuler L, Bookheimer S, Mazziotta J, Proenza M. Increased Amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 2005;162:1211-1213.
- (37) Kalmar J, Wang F, Chepenik L. Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:636-642.
- (38) Almeida J, Versace A, Hassel S, Kupfer D, Phillips M. Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:414-421.
- (39) Whalley H, Sussmann J, Chakirova G. The neural basis of familial risk and temperamental variation in individuals at high risks. *Biol Psychiatry* 2011;70:343-349.
- (40) Strakowski S, Eliassen J, Lamy M. Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence of disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. *Biol Psychiatry* 2011;70:381-388.
- (41) Foland L, Altshuler L, Bookheimer S, Eisenberger N, Townsend J, Thompson P. Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. *Psychiatry Res* 2008;162:27-37.
- (42) Blumberg H, Leung H, Skudlarski P. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait- related dysfunction in ventral prefrontal cortex. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:601-609.

- (43) Townsend J, Bookheimer S, Foland L. Deficits in inferior frontal cortex activation in euthymic bipolar disorder patients during a response inhibition task. *Bipolar Disord* 2012;14(4):442-450.
- (44) Liu J, Blond B, van Dyck L, Spencer L, Wang F, Blumberg H. Trait and state corticostriatal dysfunction in bipolar disorder during emotional face processing. *Bipolar Disord* 2012;14(4):432-441.
- (45) Adler C, Holland S, Schmithorst V, Tuchfarber M, Strakowski S. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder performance of a working memory task. *Bipolar Disord* 2004;6:540-549.
- (46) Chepenik L, Raffo M, Hampson M. Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2010;182:207-210.
- (47) Almeida J, Mechelli A, Hassel S, Versace A, Kupfer D, Phillips M. Abnormally increased effective connectivity between parahippocampal gyrus and ventromedial prefrontal regions during emotion labeling in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2009;174:195-201.
- (48) Bush G, Luu P, Posner M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000;4:215-222.
- (49) Strakowski S, Adler C, Cerullo M. MRI brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task. *Early Interv Psychiatry* 2008;2(4):225-233.
- (50) Gruber S, Rogowska J, Yurgelun-Todd D. Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord* 2004;82:191-201.
- (51) Wang F, Kalmar J, He Y. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66:516-521.
- (52) Marchand W, Yurgelun-Todd D. Striatal structure and function in mood disorders. *Bipolar Disord* 2010;12:764-785.
- (53) Hosokawa T, Momose T, Kasai K. Brain glucose metabolism difference between bipolar and unipolar mood disorders in depressed and euthymic states. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:243-250.
- (54) Li C, Hsieh J, Wang J, Yang B, Bai Y, Lin W. Differential relations between fronto-limbic metabolism and executive function in patients with remitted bipolar I and bipolar II disorder. *Biol Psychiatry* 2012;14:831-842.
- (55) Hallahan B, Newell J, Soares J, Brambilla P, Strakowski S, Flecke E. Structural Magnetic Resonance Imaging in Bipolar Disorder: An International Collaborative Mega-Analysis of Individual Adult Patient Data. *Biol Psychiatry* 2011;69(4):326-335.

- (56) Keener M, Phillips M. Neuroimaging in bipolar disorder: a critical review of current findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:512-520.
- (57) Singh M, DelBello M, Stanford K, Strakowski S. Neuroanatomical characterization of child offspring of patients with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:526-531.
- (58) Ladouceur C, Almeida J, Birmaher B. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:532-539.
- (59) Pfeifer J, Welge J, Strakowski S. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:1289-1298.
- (60) Sprooten E, Sussmann J, Clugston A. White matter integrity in individuals at high genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2011;70:350-356.
- (61) Nortja G, Stein D, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based metaanalysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013 Sep 5;150(2):192-200.
- (62) Rajkowska G, Halaris A, Selemon L. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001 May 1;49(9):741-752.
- (63) Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen G. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004;161:598-607.
- (64) Hajek T, Kozeny J, Kopecek M, Alda M, Höschl C. Reduced subgenual volumes in mood disorders: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:91-99.
- (65) Arnone D, McIntosh A, Ebmeier K, Munafo M. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:1-16.
- (66) Cheng Y, Xu J, Chai P. Brain volume alteration and the correlations with the clinical characteristics in drug-naïve first-episode MDD patients: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett* 2010;480:30-34.
- (67) Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche T. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1112-1118.
- (68) Sexton C, Mackay C, Ebmeier K. A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. *Biol Psychiatry* 2009 Nov 1;66(9):814-823.
- (69) Garret A, Kelly R, Gomez R, Keller J, Schatzberg A, Reiss A. Aberrant brain activation during a working memory task in psychotic major depression. *Am J Psychiatry* 2011;168:173-182.

- (70) Kelly R, Garret A, Cohen J. Altered brain function underlying verbal memory encoding and retrieval in psychotic major depression. *Psychiatry Res* 2013;211:119-126.
- (71) Heller A, Johnstone T, Peterson M, Kolden G, Kalin N, Davidson R. Increased prefrontal cortex activity during negative emotion regulation as a predictor of depression symptom severity trajectory over 6 months. *JAMA Psychiatry* 2013 Nov;70(11):1181-1191.
- (72) Meng C, Brandl F, Tahmasian M, Shao J, Manoliu A, Scherr M, et al. Aberrant topology of striatum's connectivity is associated with the number of episodes in depression. *Brain* 2014 Feb;137(2):598-609.
- (73) Busatto G. Structural and Functional Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder with psychotic features: A critical Review. *Schizophr Bull* 2013 Jul;39(4):776-786.
- (74) Savitz J, Drevets W. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 2009;164:300-330.
- (75) Mayberg H, Brannan S, Tekell J. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000;164:300-330.
- (76) Drevets W, Bogers W, Raichle M. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:830-843.
- (77) Brody A, Saxena S, Stoessel P. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:631-640.
- (78) Reininghaus E, Reininghaus B, Ille R, Fitz W, Lassnig R, Ebner C, et al. Clinical effects of electroconvulsive therapy in severe depression and concomitant changes in cerebral glucose metabolism-An exploratory study. *J Affect Disord* 2013;146(2):290-294.
- (79) Ivleva E, Bidesi A, Keshavan M, Pearlson G, Meda S, Dodiya D. Gray Matter Volume as an Intermediate Phenotype for Psychosis: Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes. *Am J Psychiatry* 2013;170:1285-1296.
- (80) Lu L, Zhou X, Keedy S, Reilly J, Sweeney J. White matter microstructure in untreated first episode bipolar disorder with psychosis: comparison with schizophrenia. *Bipolar Disord* 2011;13:604-613.
- (81) McIntosh A, Maniag S, Lymer G. White matter tractography in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;64:1088-1092.
- (82) Sussmann J, Lymer G, McKirdy J. White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disord* 2009;11:11-18.

(83) Menon V, Uddin L. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010;214:655-667.

(84) Palaniyappan L, Liddle P. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? *J Psychiatry Neurosci* 2012;37:17-27.

(85) Logothetis N. What can we do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008;453:869-878.