

Diplomarbeit

**Zusammenhang zwischen der Einnahme von
Phasenprophylaktika und der Gehirnstruktur bei
Bipolar affektiver Störung**

eingereicht von

Carlo Alon Peter Hamm

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin

unter der Anleitung von

Dr. Robert Queissner

und

Ass.-Prof. 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 18.01.2017

Carlo Alon Peter Hamm eh

Danksagungen

Damit diese Diplomarbeit möglich wurde, benötigte ich zwei BetreuerInnen. Dies waren Frau Privatdozentin Doktorin Eva Reininghaus und Herr Doktor Robert Queissner. Bei Ihnen möchte ich mich zu allererst und herzlichst für das professionelle, als auch kollegiale Begleiten während meiner Arbeit bedanken! Mir wurde die Möglichkeit gegeben sich im Schreiben einer wissenschaftlichen Arbeit auszuprobieren und dabei jederzeit ein konstruktives Feedback einholen zu können. Diesen Arbeitsstil habe ich sehr genossen.

Eine Diplomarbeit steht zudem sinnbildlich für den Abschluss eines Studiums und auch für das Neigen eines Lebensabschnittes. Daher ist es mir ein Bedürfnis mich bei meiner Familie für die allumfassende Unterstützung in dieser prägenden Zeit zu bedanken. Ohne das unermüdliche Schaffen meiner Eltern wäre ich niemals so weit gekommen. Meinem Vater danke ich dafür, dass er mich dazu gebracht hat überhaupt dieses Studium zu absolvieren. Zudem wäre meine Studienzeit nicht so erinnerungswürdig geworden, wären da nicht meine Freundin Katrin, und mein Freundeskreis aus humorvollen, geistreichen und feinfühligem Menschen. Auch möchte ich jenen Lehrenden herzlich danken, welche mir Ihr Vertrauen bei der Arbeit als Tutor an Ihrer jeweiligen Institution geschenkt haben. Schließlich verbietet mir meine eigene Bescheidenheit, dass ich mich bei mir selbst für Das bedanke was ich hinter mich gebracht habe.

Zuletzt möchte ich mich auf diesem Wege beim österreichischen Staat bedanken, der mir ermöglichte an einer seiner Universitäten gebührenfrei zu studieren.

Zusammenfassung

Zur Erhaltung einer Euthymie im Rahmen der bipolar affektiven Störung erfolgt die psychopharmakologische Behandlung mittels sogenannter Phasenprophylaktika. Traditionell werden unter diesem Begriff die Wirkstoffe Lithium, Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin zusammengefasst. Moderne Therapiekonzepte zur Phasenprophylaxe berücksichtigen ebenfalls Antipsychotika der zweiten Generation. In dieser Literaturrecherche sollen die Zusammenhänge zwischen den biologischen Veränderungen des Gehirns und der Einnahme von Phasenprophylaktika dargestellt werden. Hierbei werden Daten aus makrostruktureller, mikrostruktureller, spektroskopischer, positron-emissions-tomographischer und funktioneller Bildgebung angeführt.

Diese Daten sind zum Lithium quantitativ am stärksten untersucht. So scheint Lithium die kortikale und subkortikale Substantia grisea im Volumen zu vergrößern und zudem die Substantia alba in seiner mikrostrukturellen Architektur zu wahren. An Hand der 7-Lithium-MR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass remittierte und nicht-remittierte PatientInnen signifikante intrazerebrale Konzentrationsunterschiede aufzeigen. Volumenerhaltende Effekte sind ebenfalls für den Wirkstoff Valproat beschrieben. Die Antiepileptischen Phasenprophylaktika, als auch die Antipsychotika, scheinen insbesondere funktionell die präfrontalen Netzwerke, sowie die Amygdala in der neuronalen Aktivität zu beeinflussen. Makrostrukturell scheinen Antipsychotika der zweiten Generation im Langzeitgebrauch außerdem volumenreduzierend auf das zentrale Nervensystem (ZNS) zu wirken.

Präklinische Daten weisen auf lithium- und valproatinduzierte promototische, als auch antiapoptotische Mechanismen hin und stützen somit die Hypothese der volumenerhaltende Effekte dieser Wirkstoffe mittels Neurogenese. Jedoch könnten hinsichtlich des Lithiums auch osmotische und physikalische Effekte maßgebliche Ursachen für die Volumenzunahme in der makrostrukturellen Bildgebung bilden.

Das mehrheitliche Vorhandensein von Querschnittsstudien zu dieser Thematik und kleine Kohortengrößen stellen typische Limitationen der untersuchten Studien dar.

Hinsichtlich der Forschung zum Lithiummetabolismus könnte insbesondere die 7-Lithium-Spektroskopie zukünftig eine Methode darstellen, um pharmakokinetische Unterschiede zwischen remittierten und nicht-remittierten PatientInnen aufzuklären.

Abstract

For maintaining euthymia, patients with bipolar disorders are treated with mood stabilizers. Under that term, the substances lithium, valproic acid, lamotrigine and carbamazepine are summarized. In the light of upcoming new psychiatric concepts, the use of second generation antipsychotics is also taken into consideration regarding pharmacological treatment. In this review, the relation between brain structure and the use of mood stabilizing agents in bipolar disorders is examined. Therefore, results from MRI-, DTI-, SPECT-, PET- and fMRI-studies assessing this relation were included.

Most of the studies are cross-sectional and examined the effects of lithium. The latter is associated with increased cortical and sub-cortical gray matter volume and ameliorative white matter microstructure. ⁷-Lithium-Spectroscopy showed a significant difference in brain-lithium concentrations between remitted and non-remitted patients. Some studies also described a positive effect of valproic acid on gray matter volume. Antiepileptic mood stabilizers and antipsychotics seem to modulate the functional activity in prefrontal areas and the amygdala. There are also studies that provide data for a likely association between the long-term use of second generation antipsychotics and brain tissue loss.

Literature also provides preclinical studies supporting an induction of promitotic and antiapoptotic effects by lithium and valproic acid. This literature underpins the hypothesis of lithium-induced neurogenesis. However, osmotic and physical effects of lithium could also explain the demonstrated volume gain in bipolar human brain.

Cross-sectional design and small patient groups are typical limitations to numerous studies in this review.

Notably with the ⁷-Lithium-Spectroscopy of the central nervous system (CNS), new perspectives in clinical research to clarify pharmacokinetic differences between remitted and non-remitted bipolar patients could be established in future.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Prälinik	3
2.1.	Neurobiologische Grundlagen.....	3
2.1.1.	Die Erregungsleitung.....	4
2.1.2.	Synaptische Erregung und Neurotransmittersysteme.....	5
2.2.	Neuroanatomische Grundlagen	7
2.2.1.	Makroskopische Anatomie.....	7
2.2.2.	Funktionelle Anatomie	16
2.2.3.	Mikroskopische Anatomie des ZNS.....	18
3.	Bipolare affektive Störung	19
3.1.	Historie	19
3.2.	Epidemiologie	19
3.3.	Klinik.....	20
3.3.1.	Symptomatologie	20
3.4.	Neurobiologische Grundlagen der Erkrankung.....	21
3.4.1.	Neuropathologie und Bildgebung	21
3.4.2.	Genetik	29
3.4.3.	Neurobiochemie	30
3.4.4.	Neuropsychoenokrinologie	30
3.4.5.	Neuroplastizität	30
3.4.6.	Chronobiologie.....	31
3.4.7.	Neuropsychologie.....	31
3.4.8.	Persönlichkeitsfaktoren und psychosoziale Faktoren.....	31
3.5.	Diagnostik	32
3.5.1.	Klinische Perspektive des bipolaren Spektrums.....	32
3.6.	Differentialdiagnosen.....	33
3.7.	Therapie bipolar affektiver Störungen	33

3.7.1.	Pharmakotherapie.....	34
3.7.2.	Antipsychotika.....	39
3.7.3.	Antidepressiva.....	40
3.8.	Prognose.....	40
4.	Methoden.....	41
4.1.	Computertomographie (CT).....	41
4.2.	Emissions-Computertomographie.....	41
4.2.1.	Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	42
4.3.	Magnetresonanztomographie (MRT).....	43
4.3.1.	Strukturelle Magnetresonanztomographie (sMRT).....	43
4.3.2.	Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).....	44
4.3.3.	Magnetresonanztomographie (MR-Spektroskopie).....	45
4.3.4.	Diffusionsbildgebung (englisch: „Diffusion-Weighted Imaging“, DWI).....	46
4.3.5.	Diffusionstensor-Bildgebung (englisch: „Diffusion-Tensor Imaging“, DTI).....	46
5.	Ergebnisse.....	47
5.1.	Lithium.....	47
5.1.1.	Strukturelle Veränderungen.....	47
5.1.2.	Funktionelle Veränderungen.....	54
5.2.	Antiepileptische Phasenprophylaktika.....	60
5.2.1.	Strukturelle Veränderungen.....	60
5.2.2.	Funktionelle Veränderungen.....	63
5.3.	Antipsychotika (Neuroleptika).....	69
5.3.1.	Strukturelle Veränderungen.....	69
5.3.2.	Funktionelle Veränderungen.....	70
6.	Diskussion.....	76
6.1.	Veränderungen der Gehirnstruktur und Funktion in Abhängigkeit von Pharmaka.....	76
6.1.1.	MR-Spektroskopie.....	77
6.1.2.	. PET.....	77

6.1.3.	Funktionelle MRT	78
6.2.	Spezifische Veränderungen unter einzelnen Substanzen	79
6.2.1.	Lithium	79
6.2.2.	Antiepileptische Phasenprophylaktika	81
6.2.3.	Antipsychotika (Neuroleptika)	83
6.3.	Mögliche Ursachen für die Veränderungen in den bildgebenden Verfahren	84
6.3.1.	Lithium	84
6.3.2.	Antiepileptische Phasenprophylaktika	90
6.3.3.	Antipsychotika (Neuroleptika)	91
6.4.	Mögliche klinische Bedeutung	92
6.5.	Zukünftige Studien	95
6.6.	Limitationen	97
6.7.	Schlussworte	98
7.	Literaturverzeichnis	99

Glossar und Abkürzungen

- ZNS – Zentrales Nervensystem
- TED – Technology, Entertainment, Design
- PNS – Peripheres Nervensystem
- Lat. – Latein
- Syn. – Synonym
- Gr. – Griechisch
- PFC – Präfrontaler Kortex
- BA – Brodmann Areal / Brodmann Areale
- VLPFC – Ventrolateraler Präfrontalkortex
- DLPFC – Dorsolateraler Präfrontalkortex
- DMPFC – Dorsomedialer Präfrontalkortex
- RPFPC – Rostraler Präfrontalkortex
- VMPFC – Ventromedialer Präfrontalkortex
- OFC – Orbitofrontaler Kortex
- ACC – Pars anterior Gyrus Cinguli
- MRT, sMRT – strukturelle Magnetresonanztomographie
- WML – White Matter Lesions
- DTI – Diffusion Tensor Imaging
- FA – Fraktionale Anisotropie
- Glx – Glutamat- und Glutaminkonzentration
- Glu – Glutamatkonzentration
- NAA – N-Acetyl-Aspartat
- Cho – Cholin
- GSK-3 β – Glykogensynthetase-Kinase 3 β
- HPA – Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde
- HPT – Hypothalamus-Hypophysen- Schilddrüse
- BDNF – Brain-derived-neurotrophic-factor
- ICD - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
- DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- CANMAT - Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
- DGPPN - Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

- CT – Computertomographie
- PET – Positronen-Emission-Tomographie
- MRT – Magnetresonanztomographie
- DWI – Diffusion-Weighted-Imaging
- DTI – Diffusion-Tensor-Imaging
- fMRT – Funktionelle Magnetresonanztomographie
- AD – Axiale Diffusivität
- RD – Radiale Diffusivität
- mPFC – Medialer Präfrontaler Kortex

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagramm mit Neuron, Organellen, Myelinscheide und Synapse.....	3
Abbildung 2: Das Gehirn im Bereich der medianen Sagittalebene.....	8
Abbildung 3: Das limbische System in sagittaler Aufsicht.....	13
Abbildung 4: Die Basalganglien und ihre Transmittersysteme.....	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Endophänotypen für die Bipolar-I-Störung nach (40).....	22
Tabelle 2:Magnetresonanztomographische Marker für die Bipolar-I-Störung und dessen genetisches Risiko nach (40)	23
Tabelle 3: Übersicht über somatische und Erkrankungen und Medikamente bzw. psychotrop wirksame Substanzen, die häufig maniforme Zustandsbilder verursachen können nach.(27)	33
Tabelle 4: Metabolite im Protonenspektrum des Gehirns nach (100).....	45
Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.1.1.	53
Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.1.2.	59
Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.2.1.	62
Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.2.2.	68
Tabelle 9:Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.3.2.	75
Tabelle 10: Prädisponierende Faktoren für ein klinisches Ansprechen der Phasenprophylaktika.....	93
Tabelle 11: isolierte Veränderungen bei remittierenden PatientInnen	94

1. Einleitung

Im Bereich des zentralen Nervensystems (ZNS) werden bildgebende Verfahren traditionell angewandt um beispielsweise strukturelle, hirnorganische Pathologien zu diagnostizieren oder um funktionale, neuronale Aktivitäten zu analysieren. Mit dem Ziel sogenannte „Biomarker“ in den Bereich der psychiatrischen Erkrankungen zu integrieren konnten Ergebnisse dargebracht werden, welche strukturelle und funktionelle Abweichungen in Beziehung zur Pathophysiologie der bipolar affektiven Störungen stellen (1). Eines der größeren Probleme in diesem neuroradiologischen Forschungsfeld stellt jedoch die Verzerrung der Studienergebnisse durch die Einnahme von psychopharmakologischen Medikamenten dar (2,3). Auch aus diesem Grunde entstanden Bemühungen diese „Verzerrungen“ wirkstoff- und krankheitsabhängig mittels eigener Studien darzustellen und Areale zu identifizieren, an welchen wirkstoffassoziierte Veränderungen stattfinden könnten (2,3).

Dieser moderne Bereich der psychiatrischen Forschung zeigt seine Brisanz insbesondere im historisch-gesellschaftlichen Kontext. Das bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts stigmatisierte Fach der Psychiatrie, findet gegenwärtig in der progressiven Gesellschaft einen Platz für teils kontroverse Diskussionsthemen (4). Diese reichen von Antipsychiatriebewegungen, populärwissenschaftlichen „TED-Talks“ (englisch: Technology, Entertainment, Design) von Professoren der Psychiatrie, bis zum literaturpreisnominierten Schriftsteller, welcher autobiographisch über seine bipolare Erkrankung schreibt (5-7). Parallel hierzu ist eine neurobiologisch fundierte Forschung aufgekommen, welche Evidenzen zur Ätiologie, Pathophysiologie und Therapie psychiatrischer Erkrankungen präsentiert. Somit soll auch diese Arbeit die Literatur zur gegenwärtigen psychiatrischen Forschung um einen kleinsten Teil erweitern.

Die Arbeit ist inhaltlich so erstellt, dass nach einleitenden Kapiteln zur Neuroanatomie, Klinik der bipolar affektiven Störungen, Pharmakologie der Phasenprophylaktika und Vorstellung einzelner bildgebender Verfahren, die Ergebnisse vorrangig aus großen fachlichen Reviews vorgestellt werden. Somit wird nicht die Gesamtheit aller Studien zu diesem Thema dargestellt, was den Rahmen einer Diplomarbeit übersteigen würde. Es folgt eine Diskussion, in welcher die hauptsächlichen Veränderungen durch die Einnahme von Phasenprophylaktika zusammengetragen-, und Ergebnisse aus präklinischer Forschung integriert werden. Schließlich werden mögliche klinische Bedeutungen dieser Forschungsbemühungen und zu berücksichtigende Aspekte zukünftiger Studien angeführt.

2.1.1. Die Erregungsleitung

Spannungsänderungen, welche einen bestimmten Schwellenwert überschreiten generieren an der Membran eines Neurons ein bioelektrisches Aktionspotential. Anhand solcher Potentiale entstehen Erregungsleitungen, welche auf Grund von intra- und extrazellulären Ionenströmen entlang der neuronalen Zellmembran wandern (10). Dieser Prozess dient der Verschlüsselung und Weitergabe von Information an nachgeschaltete Neurone oder Effektorzellen. Es gibt zwei Arten der Erregungsleitung, die sich vor Allem durch die unterschiedliche Bioisolation der Nervenfasern anhand des neuronalen Stützgewebes (auch Myelinisierungsgrad) charakterisieren:

- Die saltatorische Erregungsleitung: Auf Grund des hohen Isolationswiderstandes der Myelinscheiden breitet sich die Erregungsleitung diskontinuierlich über aufeinander folgende Ranvier'sche – Schnürringe, welche sich zwischen den Myelinscheiden befinden, aus. Dies geschieht an myelinisierten Nervenfasern (4-22 μm Durchmesser), welche sich durch eine dicke Bioisolationsschicht auszeichnen. Aus diesem Grund kann hier eine schnelle Erregungsleitung stattfinden. Die Leitgeschwindigkeit beträgt 3 -15 m/s (10,11).
- Die kontinuierliche Erregungsleitung: Hierbei wird das Signal kontinuierlich entlang der Neurone fortgeleitet. Dies geschieht an nicht-myelinisierten Nervenfasern (<4 μm Durchmesser), da hier nur eine sehr dünne Bioisolationsschicht um die Nervenzellen vorhanden ist. Die Leitgeschwindigkeit beträgt 0,5 bis 2 m/s (10,11).

Das Verhältnis von Axondurchmesser und Gesamtdurchmesser der Nervenfasern wird g-Wert genannt und beträgt relativ konstant 0,7. Insgesamt ist die Leitungsgeschwindigkeit der Signale positiv proportional zur Internodiumlänge (der Abstand zwischen zwei Ranvier'schen Schnürringen, 200 – 1500 μm), zur Myelinscheidendicke und zum Axondurchmesser. Dies gilt vor allem im Bereich des peripheren Nervensystems (PNS), trifft aber grundsätzlich auch auf das ZNS zu (11).

2.1.2. Synaptische Erregung und Neurotransmittersysteme

Synapsen sind Zellkontakte zur Informationsweitergabe zwischen Neuronen (auch Neurotransmission) oder zwischen Neuronen und Ihren Effektorzellen, und bestehen aus drei Strukturen (11). Diese sind die präsynaptische Membran des Senderneurons, die postsynaptische Membran des Empfängerneurons und der dazwischen liegende synaptische Spalt. Die Informationsweitergabe geschieht meist zwischen Axon des sendenden Neurons und Dendrit des empfangenden Neurons. Dennoch sind auch andere synaptische Bauweisen bekannt, wie zum Beispiel die „axo-axonische Synapse“. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen dem phylogenetisch alten Typ, der elektrischen Synapse, und der chemischen Synapse. Bei Letzterem ist die Leitung im Gegensatz zur elektrischen Synapse unterbrochen. Es besteht hier zwischen den Neuronen ein deutlich weiterer synaptischer Spalt, welcher nur unter Vermittlung von Neurotransmittern zur Informationsweitergabe überwunden werden kann (11). Qualitativ unterscheidet man exzitatorische (erregende) und inhibitorische (hemmende) Synapsen. Welche Eigenschaft eine jeweilige Synapse besitzt, ist abhängig vom vorherrschenden Typ des Neurotransmitters, sowie seinen an der prä- und postsynaptischen Membran wirkenden spezifischen Rezeptoren (12). Diese Neurotransmittersysteme sind allgemein mit mehreren Klassen von Rezeptoren ausgestattet, welche durch verschiedene Arten von Mechanismen entweder erregend oder hemmend auf das Empfängerneuron wirken (12,13). Die Stärke der Wirkung wird durch mehrere Parameter bestimmt. Letztlich ist dies jedoch abhängig von der Anzahl der freigesetzten Vesikel (12). Die Summe der auf ein Neuron räumlich und zeitlich akut einwirkenden Potentiale entscheidet schließlich über die Entstehung eines Aktionspotentials (11). Etwa 50 Neurotransmitter sind derzeit bekannt, die wichtigsten sind im folgenden Text erwähnt. Weiter existieren sogenannte Co-Transmitter wie Substanz P, welche ebenfalls pharmakologisch von Bedeutung zu sein scheinen (13).

2.1.2.1. Acetylcholin

Dieser Transmitter ist hauptsächlich im PNS und im vegetativen Nervensystem wiederzufinden, wo er eine herausragende Rolle besitzt. Im ZNS wird er in Kerngebieten gebildet, die an der Regulation des Wach-Schlaf Rhythmus und der Gedächtnisbildung beteiligt sind (12). Je nach Rezeptorausstattung entfaltet Acetylcholin eine entweder erregende oder hemmende Wirkung an der nachgeschalteten Zelle (12).

2.1.2.2. Glutamat

Er ist der meist vorkommende exzitatorische Neurotransmitter im ZNS. Die Rezeptoren dieses Systems sind mit unterschiedlicher Kinetik ausgestattet (12).

2.1.2.3. Gamma-Aminobuttersäure und Glycin

Beide Transmitter werden als generell hemmend bezeichnet. Beide Transmittersysteme sind durch das gleiche Transportprotein, welches an der Aufnahme in die synaptischen Vesikel beteiligt ist, aneinander gekoppelt (12).

2.1.2.4. Serotonin (auch: 5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

Dieses Monoamin wird vor allem in den Raphe-Kernen gebildet, welche sich in Hirnstamm befinden. Die Vielzahl an verschiedenen Rezeptoren entfalten prä- und postsynaptisch unterschiedliche Wirkungen. Serotonin spielt zentral eine wichtige Rolle bei der Regulation des Schlaf-Wach Rhythmus und verschiedenen emotionalen und kognitiven Funktionen. Weiter bilden absteigende serotonerge Tractus einen Teil der endogenen Schmerzhemmung (12).

2.1.2.5. Histamin

Das Histamin ist ebenfalls ein Monoamin und wird zentralnervös im Nucleus tuberomammillaris des Hypothalamus gebildet. Es hat hier vor allem vegetativ-homöostatische Funktionen. Weiter ist Histamin aber auch an der Regulation von Emotionen, Aufmerksamkeit, Lernen, motorischer Aktivität und des Schlaf-Wach-Zustandes beteiligt (12).

2.1.2.6. Dopamin

Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin sind Catecholamine, welche von der Aminosäure Tyrosin abgeleitete Monoamine sind. Dopaminerge Neuronen, die auf das Striatum projizieren haben einen Einfluss auf die Motorik. Weiter spielt es eine wichtige Rolle im Belohnungssystem, insbesondere im Nucleus accumbens. Dieser bildet einen Teil der Basalganglien, einer Gruppe diencephalischer und telencephalischer Kerne. In der Hypophyse hemmt Dopamin die Prolaktinausschüttung (12).

2.1.2.7. Noradrenalin

Noradrenalin ist vor allem in vegetativen Neuronen des Sympathikus bedeutsam. Zentralnervös wird es vor Allem von Neuronen des Locus coeruleus, welcher sich im Hirnstamm befindet, freigesetzt (12).

2.2. Neuroanatomische Grundlagen

Hier möchte ich mich - nach einer allgemeinen Übersicht - auf die zentralnervösen „regions of interest“ in der Bildgebung bei der Bipolar affektiven Störung beschränken.

2.2.1. Makroskopische Anatomie

Das Nervengewebe ist eines der vier Hauptgewebe im menschlichen Körper (9). Topographisch kann es in Zentrales und Peripheres Nervensystem eingeteilt werden, wobei das ZNS aus Gehirn (lat. Encephalon) und Rückenmark (lat. Medulla spinalis) und das PNS aus den 12 Hirnnervenpaaren und den 31 Spinalnervenpaaren (32) mit ihren Aufzweigungen besteht (9). Zusätzlich wird ein vegetatives Nervensystem bestehend aus Sympathikus, Parasympathikus und enterischem Nervensystem benannt, welches autonom die Homöostase des Körpers ausbalanciert, als auch auf Reize aus der Umwelt reagiert (9).

Das ZNS ist umspült von einer klaren Flüssigkeit, dem Liquor Cerebrospinalis. Charakteristischer Weise ist es makroskopisch je nach Verteilung in eine Substantia grisea (lat. graue Substanz) und in eine Substantia alba (lat. weiße Substanz) unterteilbar. Die graue Substanz ist hierbei die Region, in welcher sich die Perikaryen der Neurone befinden. Dies betrifft im Gehirn den Kortex (lat. Rinde) und die Nuclei (lat. Kerngebiete). Die weiße Substanz enthält keine Perikaryen, sondern besteht aus der Masse aller zentralen Nervenfasern (Neurit mit Myelinscheide). Die Fasern laufen nach Herkunft und Ziel gebündelt und bilden so verschiedene Leitungsbahnen (lat. Tractus, Fasciculus). Der die Perikaryen in der grauen Substanz umgebende Nervenfasernetz, bestehend aus Gliazellen und Neuriten, wird Neuropil genannt (8,9,14).

Unterteilt man das Gehirn unter morphologischer, entwicklungsgeschichtlicher und funktioneller Berücksichtigung, so lässt es sich in folgende Abschnitte gliedern (15):

- Medulla oblongata (lat. verlängertes Mark)
 - Pons (lat. Brücke)
 - Mesencephalon (gr. Mittelhirn)
 - Diencephalon (gr. Zwischenhirn)
 - Cerebellum (lat. Kleinhirn)
 - Telencephalon (gr. Groß- oder Endhirn)
- } Hirnstamm

Im folgenden Text möchte ich nun auf die „regions of interest“ in der Bildgebung bei der Bipolar Affektiven Störung beschreiben.

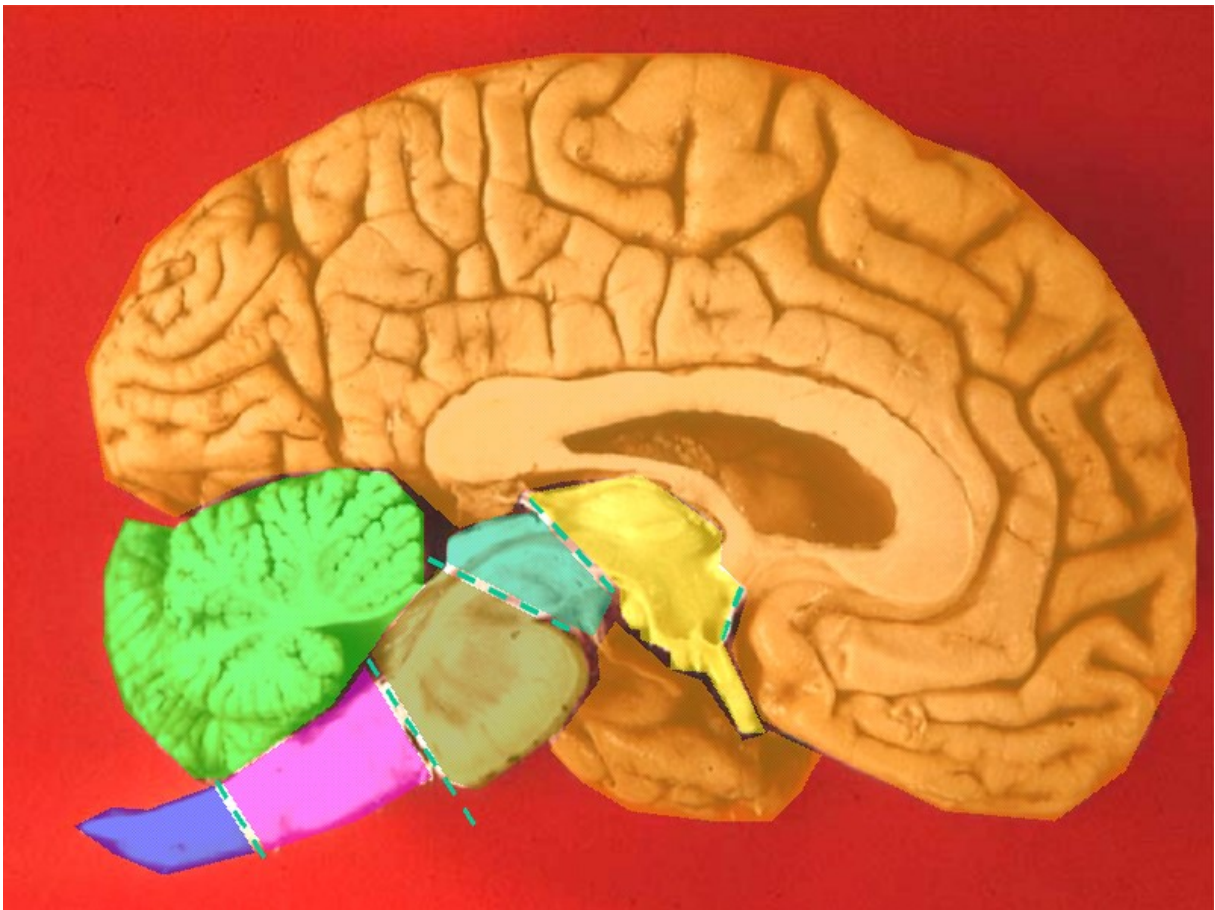


Abbildung 2: Das Gehirn im Bereich der medianen Sagittalebene. Blau: Rückenmark, lila: Medulla oblongata, braun: Pons, türkis: Mesencephalon, gelb: Diencephalon, beige: Telencephalon, grün: Cerebellum. Aus: Wikimedia Commons. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_brain_midsagittal_cut_color2.png . 22.05.2016 abgerufen.

2.2.1.1. Ventrikelsystem

Das Gehirn verfügt über ein ausgedehntes, inneres Liquorraumsystem. Es ist in vier Ventrikel gegliedert, die miteinander kommunizieren. Die beiden Großhirnhemisphären verfügen über je einen Seitenventrikel, die in Verbindung mit dem III. Ventrikel des Diencephalons stehen. Nach kaudal setzt sich dieser in den dünnen Aqueductus mesencephali fort, welcher sich selbst wiederum in den IV. Ventrikel des Rhombencephalons (gr Rautenhirn) ergibt. Der sich hier befindende Liquor kann über Öffnungen des IV. Ventrikels in den äußeren Liquorraum abfließen. Dort kann er in das venöse Blut resorbiert werden (16).

2.2.1.2. Übersicht Telencephalon

Das Großhirn ist der am weitesten differenzierte Teil des ZNS. Die beiden Hemisphären des Gehirns, welche durch die Fissura longitudinalis cerebri getrennt sind, werden in Frontallappen, Parietallappen, Temporallappen und Okzipitallappen unterteilt (17). Zwei Bereiche können keinem dieser Lappen zugeteilt werden. Dies sind der medial gelegene Gyrus cinguli und die von Frontal- Parietal- und Temporallappen verdeckte Inselregion (auch: Lobus insularis, Insula) (17).

Phylogenetisch unterscheidet man alte und junge Abschnitte des Großhirns, deren Größenverhältnisse beim embryonalen und erwachsenen Gehirn unterschiedlich sind. Von phylogenetisch alt, bis phylogenetisch jung sind dies: Paleokortex, Striatum, Archikortex mit Periarhikortex und Neokortex (syn. Isokortex) mit dem hier typischen Sechs-Schichten Bau (9,17). Der Neokortex ist funktionell in Primärfelder, Sekundärfelder und Assoziationsfelder klassifizierbar (17). Letztere unterscheiden sich von Primär- und Sekundärfeldern indem sie Informationen von mehreren Sinneskanälen verarbeiten und zu einer Objektwahrnehmung integrieren (14).

2.2.1.3. Präfrontaler Kortex (PFC)

Als präfrontaler Kortex werden alle Bereiche des Frontallappens bezeichnet, welche sich von rostral der prämotorischen Rinde bis hin zum Frontalpol erstrecken. Es bestehen afferente und efferente Verbindungen mit nahezu allen Arealen der Großhirnrinde, der medialen Kerngruppe des Thalamus, sowie mit dopamingergen Neuronen der Formatio reticularis im Hirnstamm (17). Der präfrontale Kortex ist insbesondere für das Kurzzeitgedächtnis, sowie für höhere soziale, psychische und geistige Leistungen des Menschen (zum Beispiel die Achtung ethischer Grundwerte) bedeutsam (17). In einem Fachbuch werden seine Funktionen auch nach Hemisphäre unterschieden (18). Eine Schädigung der präfrontalen Rinde führt zu schweren Persönlichkeitsveränderungen (17). Nachstehend möchte ich kurz die präfrontalen Subregionen beschreiben und diese den Brodmann-Arealen (BA) zuordnen (siehe Kapitel 2.2.3.1.).

Der ventrolaterale Präfrontalkortex (VLPFC) hat seine zentrale Bedeutung im Abrufen und Halten von visuellen und räumlichen Informationen, sowie semantischen und linguistischen Funktionen (BA 44,45, 47) (18).

Der dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC) ist relevant für die Kontrolle der exekutiven Funktionen, wie beispielsweise die Auswahl von möglichen Reaktionen. Je nach Literatur bilden die BA 9 und 46, beziehungsweise 9-12, 45, 46 und der obere Anteil des Areals 47 diese präfrontale Subregion (18). Teilweise definieren AutorInnen einen, der BA 8 entsprechenden, dorsomedialen Präfrontalkortex (DMPFC) (19,20).

Der rostrale Präfrontalkortex (RPFC) ist bedeutsam für die Kontrolle von Mehrfachaufgaben, aber auch für das Halten und Bearbeiten von zukünftigen Zielen, während aktuelle Ziele bearbeitet werden (BA 10) (18).

Dem ventromedialen Präfrontalkortex (VMPFC) wird das Assoziieren von Emotionen mit konventionellen Reizen und Verhaltensweisen zugeordnet (BA 12 und 25 (21)) (18).

Nach manchen Autoren zählt weiter der orbitofrontale Kortex (OFC) zum PFC (17). Dieses, dem Dach der Augenhöhle aufliegende, Rindenareal spielt eine wichtige Rolle bei der qualitativen Bewertung von Sinnesinformationen (17) und wird dem BA 11 zugeordnet (18).

2.2.1.4. Limbisches System

Hierbei handelt es sich um ein funktionelles Modellkonzept, das jene kortikalen als auch subkortikalen Strukturen einschließt, die ein morphologisches Substrat für Gedächtnisleistungen und emotionale Zustände darstellen (14). Hier konvergieren die gesamten Informationen des Assoziationskortex, werden emotional bewertet, in das Gedächtnis übergeleitet und mit dem Hirnstamm verschaltet (22). Die Zellgruppen des limbischen Systems haben gemeinsam, dass sie einen großen Einfluss auf emotionale und vegetative Parameter haben. Zusätzlich sind sie sehr bedeutsam für Motivation, Antrieb, Lernen und weitere kognitive Leistungen, jedoch auch nicht alleinig (17). Die Anzahl der Strukturen sind in der Literatur teilweise unterschiedlich. Der Name leitet sich von der Vorstellung ab, dass jene Gebiete, welche sich wie ein „Saum“ beziehungsweise „Limbus“ an der Medianfläche um den Balken anlegen funktionell zusammengehören (14). Hierzu zählen nach (14) die folgenden kernhaltigen (teilweise nicht gänzlich dazugehörenden) Gebiete:

2.2.1.4.1. Gyrus cinguli

Es handelt sich um eine bogenförmige Windung, parallel und oberhalb des Corpus callosum (lat. Balken). Verfolgt man diese Struktur nach dorsal, so verjüngt sie sich zum Isthmus gyri cinguli und verschmilzt anschließend im Temporallappen mit dem Gyrus lingualis zum Gyrus parahippocampalis. Nach rostral besteht eine Verbindung mit der Area subcallosa (auch subgenualer Kortex) (14). Die lange Assoziationsbahn im Marklager des Gyrus cinguli ist das Cingulum (lat. Gürtel) (14). Seine Pars anterior (ACC) stellt eine eigene Struktur im Frontalhirn zur Kontrolle und Verarbeitung von Konflikten und Fehlern dar (18).

2.2.1.4.2. Gyrus parahippocampalis

Wie in Kapitel 2.2.1.4.1. schon beschrieben, ist der Gyrus parahippocampalis hervorgehend aus dem Gyrus lingualis und dem Gyrus cinguli. Er endet rostral in einem konvexen Bogen, dem Uncus (lat. Haken). Anliegend, und weiterhin im Gyrus parahippocampalis, befindet sich die Area entorhinalis (BA 28), welche die Hauptumschaltstelle für polysensorische, isokortikale Informationen zur Hippocampusformation darstellt. Lediglich dieser Teil des Gyrus parahippocampalis wird dabei zum Limbischen System gezählt (17). Die Faserverbindung dorthin bildet der Tractus perforans, welcher glutamaterge Neuronen enthält. Dieser Tractus ist wichtig zur Generation

von Gedächtnisinhalten (14) Manche Autoren zählen die Area entorhinalis auch zur Hippocampusformation (14).

2.2.1.4.3. Hippocampusformation

Unter diesem Begriff fasst man den Hippocampus mit der Area entorhinalis zusammen und ist ein Teil des Archikortex (14). Der Hippocampus liegt zum größten Teil an der medialen Wand des Seitenventrikelhorns im Temporallappen. Durch die Hemisphärenrotation in der Embryonalentwicklung verläuft er bogenförmig von seinem rostralen Endstück, Pes hippocampi (lat. Hippocampusfuß), zum kaudalen Ende des Corpus callosum. Weiter geht er unterhalb des Balkens und oberhalb des dritten Ventrikels in den Fornix über um schließlich in den Corpora mamillaria (lat. Brustkörper) zu enden (17). Bemerkenswert ist, dass im Hippocampus neuronale Stammzellen nachgewiesen werden konnten (11). Bedeutsam ist die Hippocampusformation für Gedächtnisleistungen, Verhalten, emotionale und vegetative Funktionen (17).

2.2.1.4.4. Nuclei septales (auch: Septumkerne)

Sie liegen an der Basis des Septum pellucidum und sind hauptsächlich mit Hippocampusformation und Hypothalamus verschaltet (14).

2.2.1.4.5. Corpora mamillaria

Diese diencephale, paarige Struktur des Hypothalamus liegt an der Basalfläche des Gehirns. Sie erhalten zahlreiche Afferenzen aus dem Fornix und leiten diese Impulse modifiziert zur vorderen Kerngruppe des Thalamus weiter (Fasciculus mamillothalamicus, auch Vicq-d'Azyr Bündel). Die Corpora mamillaria haben eine bedeutende Rolle bei Lernvorgängen und Gedächtnisbildung (23).

2.2.1.4.6. Nucleus anterior thalami (auch: vorderer Kernkomplex)

Diese Kernregion liegt am rostralen Pol des Thalamus. Sie erhält Afferenzen aus den Corpora mamillaria, aus dem Fornix und aus dem Subiculum (mikroskopische Struktur des Hippocampus). Die Projektionen ziehen zum Gyrus cinguli und zur Area entorhinalis (14).

2.2.1.4.7. Corpus amygdaloideum (auch: Amygdala, Mandelkernkomplex)

Die Amygdala liegt anteromedial im Temporallappen und ist in verschiedene Unterkerne gegliedert. Sie ist vielfach mit verschiedenen Hirnregionen, wie dem präfrontalem Kortex, Hippocampus, Hypothalamus und thalamischen Kernen verbunden. Ihr wird vor Allem die Speicherung von emotional betonten Gedächtnisinhalten, sowie das Vermitteln von Verhaltensweisen, wie Flucht-, Angst- und Erregungszuständen zugeschrieben. Bei Stimulation kann es zu Halluzinationen und Déjà-vu Erlebnissen kommen (14,17).

Das limbische System

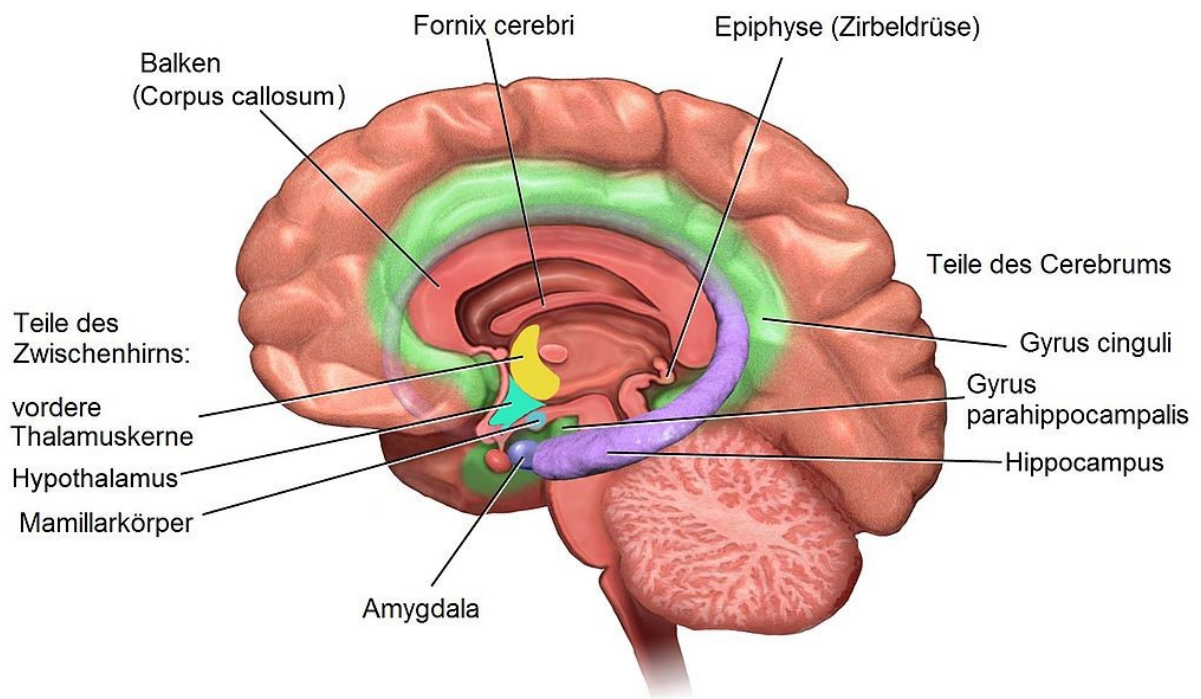


Abbildung 3: Das limbische System in sagittaler Aufsicht. Aus: Wikimedia Commons. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Limbisches_System.jpg . 22.05.2016 abgerufen

2.2.1.5. Basalganglien (auch: Nuclei basales)

Hierunter versteht man im engeren Sinn die großen grauen Kerngebiete, welche in der weißen Substanz des Telencephalons zu finden sind (14). Sie haben enge anatomische, funktionelle und pathologische Beziehungen zueinander. Zunächst zählen hierzu die Abkömmlinge des Ganglienhügels: Globus pallidus lateralis, Nucleus caudatus, Putamen, Corpus amygdaloideum und Claustrum. (14) Funktionell (klinisch) werden diese Kernregionen um Globus pallidus medialis, Nucleus subthalamicus, Substantia nigra und Nucleus ruber erweitert (14).

Zum Verständnis sei erwähnt, dass in der Literatur weiter die Begriffe Striatum (Nucleus caudatus und Putamen) und Nucleus lentiformis (Putamen und Globus pallidus) verwendet werden (14).

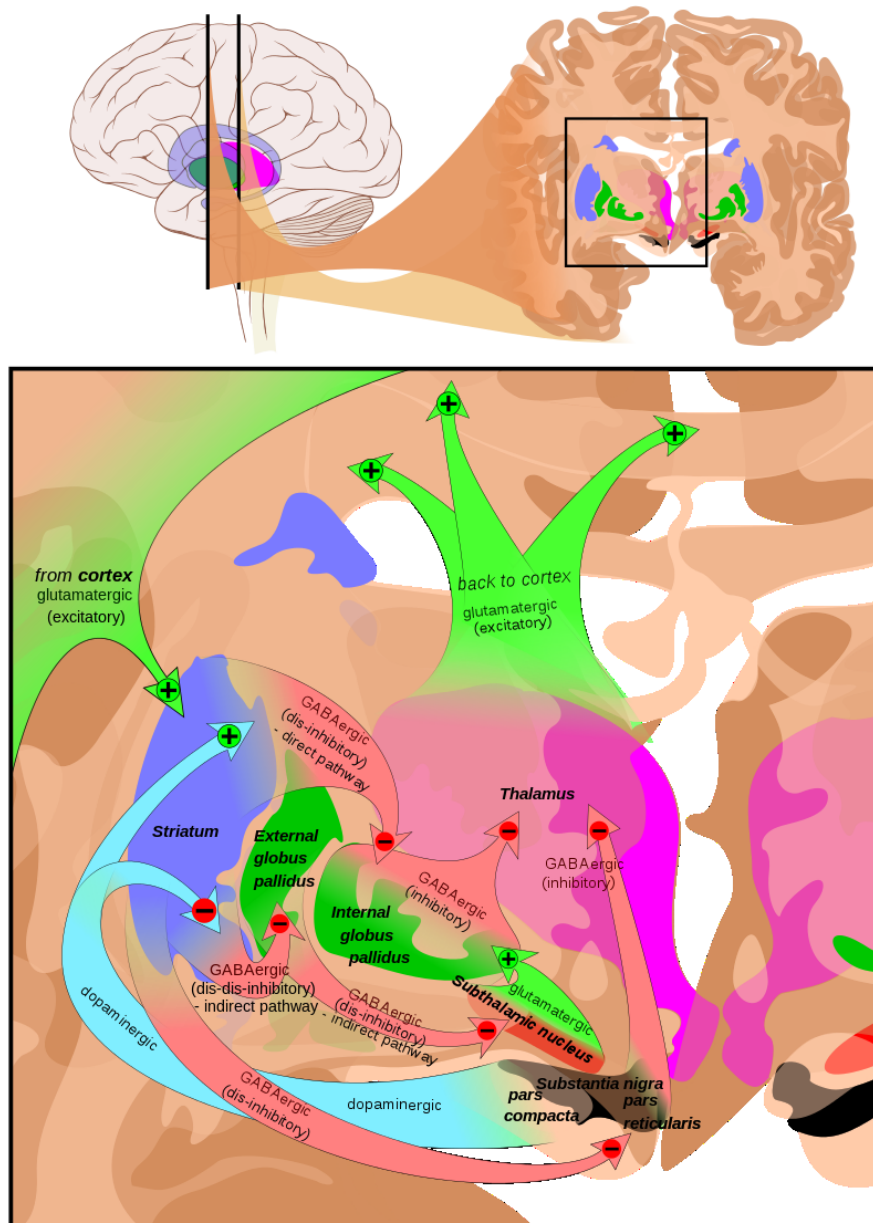


Abbildung 4: Die Basalganglien und ihre Transmittersysteme. Aus: Wikimeida Commons. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Basal_ganglia_in_treatment_of_Parkinson%27s.png . 24.05.2016 abgerufen.

2.2.1.6. Fasersysteme in der weißen Substanz

Es gibt drei myelinisierte Fasersysteme im Gehirn. Sie zeichnen sich beim Menschen durch einen besonders großen Teil an Assoziationsfasern aus, welche Verbindungen innerhalb einer Hemisphäre bilden. Verbindungen zwischen den beiden Hemisphären verlaufen als kommissurale Fasern. Ihre Gesamtheit bildet in der Medianebene den Balken (lat. Corpus callosum) aus. Projektionsfasern, welche den kleinsten Teil darstellen, stellen Verbindungen zwischen Kortex und anderen Bereichen des ZNS her. Sie konvergieren in

der inneren Kapsel (lat. Capsula interna) (14). Zusammen bilden sie das subkortikale Marklager (14).

Einzelne neurowissenschaftlich relevante Tractus, beziehungsweise Fasciculi (lat. Faserstränge) sind im anschließenden Text dargestellt.

2.2.1.6.1. Fasciculus uncinatus

Dieser verbindet die orbitale Rinde mit der Polregion und der Regio entorhinalis des Temporallappens. In seinem Verlauf wird er mehrfach von anderen Fasern (zum Beispiel der Fasciculus longitudinalis inferior) gekreuzt. Seine Bedeutung hat dieser für das Abrufen von Gedächtnisinhalten und der auditiven Sprachverarbeitung (24).

2.2.1.6.2. Fasciculus longitudinalis superior

Diese Faserbahn verläuft zwischen Gyrus frontalis inferior und dem Gyrus temporalis superior, als auch Gyrus temporalis inferior. Dabei durchkreuzt dieser die Capsula externa (24). Ein Teil der von frontal kommenden Fasern verlassen diese Bahn und ziehen nicht in Richtung Temporallappen, sondern zum Sulcus intraparietalis und Cuneus. Insgesamt stellt der Fasciculus eine wichtige fronto-parietale Verbindung dar, Läsionen sind hier mit Einschränkungen des verbalen Arbeitsgedächtnisses assoziiert (25).

2.2.1.6.3. Fasciculus longitudinalis inferior

Der Fasciculus longitudinalis inferior verbindet Kernregionen des orbitofrontalen Kortex, des Gyrus parahippocampalis und des ventralen Temporallappens untereinander. Er nimmt eine wichtige Stellung in Objekterkennung, Diskrimination und Gedächtnis ein (26).

2.2.2. Funktionelle Anatomie

Die funktionelle Anatomie beschreibt die Verbindungen der anatomischen Strukturen zueinander.

2.2.2.1. Papez-Neuronenkreis

Es handelt hierbei um massive Faserbündel, die Teile des limbischen Systems miteinander verbinden. Ihr Verlauf hat zu der Annahme geführt, dass die limbischen Strukturen über diesen Neuronenkreis ineinander verschaltet sind. Inzwischen konnte jedoch gezeigt werden, dass die Verbindungen deutlich komplexer sind (14). Die Zellgruppen im limbischen System haben zusätzlich vielfältig reziproke interne Verbindungen und sind auch mit Kortex und Hirnstamm verschaltet (14).

2.2.2.2. Prinzipien der kortikalen Informationsverarbeitung

Alle Sinneseindrücke werden nach Passage thalamischer Schaltstationen weitergeleitet zu den Primärfeldern der Großhirnrinde (zum Beispiel der Sehrinde). Von dort werden die erhaltenen Informationen an die unmittelbar benachbarten unimodalen Sekundärfeldern weitergeleitet. Hier werden die Reize der gleichen Sinnesqualität aufbereitet. Das wäre beispielsweise das Erkennen von Worten. Diese unimodalen Afferenzen der Sekundärfelder werden anschließend auf polymodale (tertiäre) Assoziationsfelder in Frontal-, Parietal- und Temporallappen projiziert (22). Hierdurch wird es möglich, dass verschiedene Sinnesqualitäten zu einer Sinneseinheit wahrgenommen werden. Diese polymodale Information gelangt schließlich zu supramodalen Assoziationsfeldern in der präfrontalen und temporalen Rinde, wo sie mit Erlerntem integriert und assoziiert wird (22).

Nach diesem kaskadenartigen Durchlauf konvergiert letztlich alle Information in Hippocampus und Mandelkern, den Schlüsselstrukturen des limbischen Systems. Es werden eingehende Umweltinformationen auf emotionale Wichtigkeit bewertet (22). Die Hirnaktivität wird beeinflusst von Eindrücken die emotional bedeutsam sind, Redundantes wird gelöscht (27).

Weiter werden über das limbische System die vegetativen Zentren des Hypothalamus stimuliert, beziehungsweise gehemmt. Elementare Triebe wie Aggression oder Flucht werden durch Afferenzen von Hippocampus und Amygdala gesteuert. Dies geschieht wiederum abhängig von Informationen die vom sensorischen Assoziationskortex eintreffen (22).

2.2.3. Mikroskopische Anatomie des ZNS

Neben der Grundeinheit des Nervengewebes, dem Neuron (siehe Kapitel 2.1.), gibt es ein weiteres Bauelement, die Glia. Gliazellen sind zehnmal häufiger als Neurone im ZNS und unentbehrlich für dessen Funktion. Generell füllt die Glia wie ein Bindegewebe sämtliche „Lücken“ im Nervengewebe aus. Die zentralnervöse Glia ist in Marko- und Mikroglia unterteilbar und in grauer, als auch in weißer Substanz vorhanden. Die bedeutsamsten Zellen der Makroglia sind die Astrozyten, Oligodendrozyten und Ependymzellen. Astrozyten haben mechanische und metabolische Funktionen (Transmitterstoffwechsel von Gamma-Aminobuttersäure und Glutamat (12)), Oligodendrozyten bilden die Myelinscheiden und Ependymzellen dienen der Auskleidung von Liquorräumen. Unter Mikroglia versteht man die Makrophagen des ZNS (auch Hortege-Zellen). Bis auf die Ependymzellen besitzen alle zahlreiche Ausläufer und können im Gegensatz zu Nervenzellen proliferieren (11).

2.2.3.1. Brodmann Areale

Hierbei handelt es sich um eine zytoarchitektonische Einteilung nach K. Brodmann (1908) des Neokortex, was hierbei mit funktionellen Unterschieden der jeweiligen Areale vergesellschaftet wird (14). Insgesamt wurden 52 Areale ausgewiesen (17). Heute werden zunehmend auch andere Einteilungen, etwa nach Verschaltungseigenschaften, vorgenommen (14).

3. Bipolare affektive Störung

Die bipolaren affektiven Störungen sind Erkrankungen, die durch wechselhaftes Auftreten von depressiven und (hypo-)manischen Episoden gekennzeichnet sind (28).

3.1. Historie

Die psychiatrische Arbeit und Forschung im letzten Jahrhundert stütze sich auf der Theorie vom deutschen Psychiater Emil Kraepelin (1923), nach welcher sich psychiatrische Erkrankungen dichotom in die Dementia praecox (heute: Schizophrenie) und in das manisch-depressive Irresein (heute: bipolare affektive Störungen) unterscheiden. Kraepelin beschrieb beide Pole als jeweils eine nosologische Entität (29). Dieses Konzept wurde vom Schweizer Psychiater Jules Angst (1966) grundlegend in seiner Monographie „Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen“ geändert, in der eine klare Trennung zwischen unipolaren und bipolaren affektiven Störungen aufgezeigt werden konnte (30).

Wissenschaftlich-technologischer Fortschritt hat seitdem in den letzten Jahrzehnten zu einer Diskussion diagnostischer Konzepte des „bipolaren Spektrums“ geführt. Hierbei differenziert Klerman seit 1981 sechs Subtypen, Akiskal und Pinto seit 1999 sogar neun Subtypen (30). Gegenwärtige Klassifikationen sind in Kapitel 3.5.1. angeführt.

3.2. Epidemiologie

Die Prävalenz liegt für die Bipolar-I-Störungen bei circa 1 Prozent und für die Bipolar-II-Störung bei 1,5-3 Prozent. Jedoch ist die tatsächliche Häufigkeit aus verschiedenen Gründen, wie eine unbekannte Dunkelziffer oder diagnostischen Mischformen, schwer abzuschätzen (31). Die Geschlechterverteilung ist insgesamt ausgeglichen, Rapid Cycling und Bipolar-II-Störungen sind jedoch häufiger bei Frauen zu beobachten (32).

3.3. Klinik

Der Verlauf der Bipolar affektiven Störungen ist episodisch. Im Durchschnitt erlebt eine erkrankte Person fünf Episoden innerhalb von 25 Jahren (28).

3.3.1. Symptomatologie

3.3.1.1. Manische Episode

Sie ist gekennzeichnet durch eine gehobene Stimmung über mindestens eine Woche, welche nicht im Einklang mit seiner Lebenslage steht. Der Beginn ist normalerweise akut und überdauert unbehandelt etwa zwei bis drei Monate. Das Spektrum dieser Euphorie, kann bis zur Aggressivität reichen. Weitere Zeichen sind Distanzlosigkeit, Größenideen, Enthemmung, ideenflüchtiges Denken, mangelnde Krankheitseinsicht und die Überschätzung der eigenen Möglichkeiten. Neben mangelndem Schlafbedürfnis, vermindertem Appetit und gesteigertem Libido kann es auch zu Straftaten kommen, die von einer Hochstimmung und Selbstüberschätzung rühren. Auch sinnlose Einkäufe mit hohen Beträgen können soziale Auswirkungen auf den Angehörigenkreis haben (30).

3.3.1.2. Hypomanische Episode

Hierbei handelt es sich um weniger ausgeprägte Formen der Manie, welche oft eine kürzere Dauer haben, aber mindestens über vier aufeinanderfolgende Tage (30). Die Fähigkeit der PatientInnen Ihr Verhalten adäquat zu kontrollieren ist ein zusätzlicher Unterschied zur Manie. Es besteht als betroffene Person die Möglichkeit, im späteren Verlauf eine voll ausgeprägte Manie zu durchleben (30).

3.3.1.3. Mischzustände

Bei Mischzuständen handelt es sich um eine vordergründig dysphorisch-gereizte Stimmungslage. Ergänzt wird dieser Zustand von Affektlabilität, Ängsten, Schuldgefühlen und Aggressivität. Der Anteil von Mischzuständen bei manischen Episoden im Langzeitverlauf wird mit 40 Prozent angegeben (30).

3.3.1.4. Zylothymia (zyklothyme Persönlichkeit)

Unter diesem Begriff fasst man Krankheitsverläufe zusammen, die durch starke Stimmungsschwankungen der betroffenen Personen charakterisiert sind. Diese diametralen Stimmungsausschläge sind stärker als üblicherweise bei psychisch Gesunden. 10 bis 50 Prozent entwickeln sich im Verlauf zu Bipolar-I- beziehungsweise Bipolar-II-Störungen (30).

3.4. Neurobiologische Grundlagen der Erkrankung

Hier kommen multifaktorielle und polygene Aspekte zum Tragen. Damit ist gemeint, dass zu einen Umweltfaktoren und zum anderen vielfache Gene an der Ausprägung des Vollbilds der Erkrankung beteiligt sind (28). Es ist insgesamt von einer stärkeren biologischen Disposition und einer schwächeren Auswirkung psychosozialer Faktoren, als bei der unipolaren affektiven Störung auszugehen (30). Auch eine inflammatorische Komponente wird diskutiert (33).

3.4.1. Neuropathologie und Bildgebung

In den folgenden Abschnitten möchte ich auf Studienergebnisse verweisen, welche die strukturellen und funktionellen Veränderungen durch pathophysiologische Vorgänge der bipolar affektiven Störung untersucht haben. Die Theorie zu den hier angewendeten technischen Methoden ist in Kapitel 4 erläutert.

3.4.1.1. Strukturelle Veränderungen

An Hand von bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass die zentralnervösen Strukturen bei bipolaren PatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verändert sind. Bei diesen Untersuchungen kommt vor Allem die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT, sMRT) zum Tragen.

3.4.1.1.1. Magnetresonanztomographie (MRT, sMRT)

Basierend auf einer Literaturreview, welche im Rahmen der Einleitung einer MRT-Studie verfasst wurde, möchte ich beschriebene Alterationen der Gehirnstruktur hier tabellarisch darstellen.

Region of interest	Volumenänderungen bei: Bipolar-I-Störung versus Kontrollen	Volumenänderungen bei: Gesunde Verwandte 1. Grades versus Kontrollen
PFK, rechts	Reduziert (34)	-
Mittlerer PFK, rechts	Reduziert (34)	-
Inferiorer PFK, rechts	Reduziert (34,35)	-
PFK, links	Reduziert (34)	-
Superiorer PFK, links	Reduziert (34)	-
Mittlerer PFK, links	Reduziert (34)	-
Gyrus cingulum, links-anterior	Reduziert (36)	-
Orbifrontaler Kortex, links	Reduziert (37)	Reduziert (37)
Insula, links	Reduziert (31)	Reduziert (31)
Amygdala, bilateral	Vergrößert (38)	-
Seitenventrikel	Vergrößert (39,40)((41)	-
Gesamte graue Substanz	Reduziert (35)	-
Globus pallidus, bilateral	Vergrößert (35)	-

Tabelle 1: Endophänotypen für die Bipolar-I-Störung nach (42)

Die Autoren dieser jungen Querschnitts-Studie weisen im Ergebnisteil Gehirnregionen als charakteristisch für die Bipolar-I-Störung (BD-I versus gesunde Kontrollen) aus (42). Diese Regionen sind in Tabelle 2 einsehbar.

Marker für die Bipolar-I-Störung	Marker für das genetische Risiko
PFK, bilateral	PFK, bilateral
Subregionen des PFK, bilateral	Subregionen des PFK, bilateral
Globus Pallidus, bilateral	Globus Pallidus, bilateral
Rechte Amygdala (schwächere Signifikanz)	Orbitofrontaler Kortex, bilateral
	Insula, bilateral
	Linke Amygdala
	Temporaler Kortex, rechts
	Totaler Kortex

Tabelle 2: Magnetresonanztomographische Marker für die Bipolar-I-Störung und dessen genetisches Risiko nach (42)

Es gibt weitere Hinweise aus einer sechsjährigen Follow-up-Studie, dass manische Episoden mit einer Volumenminderung des DLPFC und des inferioren frontalen Kortex assoziiert sind. Diese Veränderungen blieben im PatientInnenkollektiv ohne Manien aus (43).

3.4.1.1.1. Hippocampus

Herausfordernder erscheint die Beschreibung der volumetrischen Veränderungen des Hippocampus, da etwaige pathologische Alterationen gegensteuernd überlagert sein können (44). Dieser Effekt sei am ehesten lithiuminduziert (siehe auch Kapitel 5.1.1.). Trotzdem gehen Autoren von einer geringen hippocampalen Volumenreduktion, im Zusammenhang mit der bipolaren affektiven Störung an sich, aus (44). Diese Annahme wird besonders durch neue Untersuchungen mit groß angelegten Kohorten gefestigt. Diese zeigen signifikante Volumenreduktionen des gesamten Hippocampus (41) und einzelner Subregionen; genauer Cornu ammonis, Gyrus dentatus und Subiculum (45).

3.4.1.1.1.2. Weitere Alterationen

Resümierend zeigte sich, dass die Abnahme des zerebralen Volumens mit der Dauer der Erkrankung signifikant korreliert (46). In der Forschung zur unipolaren Depression ist bekannt, dass die Krankheitsdauer und (differentialdiagnostisch) nicht das Lebensalter mit der hippocampalen Volumensreduktion zu korrelieren scheint (47). Aus der im Kapitel 3.3.1.1.1.1. bereits erwähnten Studie geht ebenfalls eine Volumenminderung des Thalamus und der Amygdala hervor, bei letzterer Struktur jedoch nur im Sinne eines Trends ($p=0,07$) (41). Andere subkortikale Strukturen (Nucleus accumbens, Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) zeigten keine Veränderungen, was teilweise im Gegensatz zu Tabelle 1 steht (41). Im Unterschied zur obigen Aufzählung konnte bei gesunden Kindern, deren Eltern an bipolar affektiver Störungen litten eine Volumenzunahme im parahippocampalen Kortex festgestellt werden (48). Diese Veränderungen blieben bei Jugendlichen aus, hier wurde eine geringe Volumenabnahme der Amygdala beobachtet (49). Weiter sind – wie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen – das Auftreten von sogenannten Marklagerhyperintensitäten (englisch: white matter lesions, WML, white matter hypertensions) bei der bipolar affektiven Störung bekannt (50). Deren zerebrales Gesamtvolumen wird bei männlichen Probanden mit der Anzahl von manischen, als auch depressiven Episoden assoziiert (51).

3.4.1.1.2. Mikrostrukturelle Veränderungen

Durch die Technik des Diffusion Tensor Imaging (DTI), eine besondere Form der MRT, kann das gesamte Marklager mikrostrukturell untersucht werden. Metaanalytisch betrachtet fallen Studienergebnisse sehr heterogen aus. Die Werte der fraktionierten Anisotropie (FA), welche einen Marker für die axonale Integrität darstellt, ist in verschiedenen Studien als erhöht, vermindert oder unverändert bei bipolaren PatientInnen dargestellt (52). Grundsätzlich wird jedoch eine Tendenz zur reduzierten FA vermutet, was als eine verminderte Integrität von Faserbahnen innerhalb der WML interpretiert werden könnte (53). Dies betrifft speziell das Corpus callosum, das Cingulum, sowie die rechte subkortikale Frontalhirnregion gleichermaßen bei erkrankten Personen der Bipolar-I- und Bipolar-II-Störung (54). Es scheinen sich aber auch Unterschiede in der Lokalisation der WMLs bei diesen Subgruppen zu finden (54). Nach (52) unterscheiden sich Bipolar-II von Bipolar-I-PatientInnen in einer erniedrigten FA im rechten Fasciculus longitudinalis inferior, was auch bei der unipolaren Depression bekannt ist (55). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die hier untersuchten Bipolar-II-PatientInnen einen höheren HAM-D Score (englisch: Hamilton Depression Scale), ein Fragenkatalog zur Abklärung depressiver Symptomatik durch Fremdbewertung, das heißt zum Zeitpunkt der Untersuchung einen höheren Grad an Depressivität aufwiesen (52). Ein ähnliches Ergebnis liegt aus einer anderen Studie vor: Hier war die FA im Fasciculus longitudinalis inferior in Phasenprophylaktika- und Antipsychotika-naiven Bipolar-II-PatientInnen bilateral erniedrigt (56).

3.4.1.1.3. Histopathologie

Im Rahmen von post-mortem Untersuchungen fand sich eine reduzierte Anzahl von Neuronen im Hippocampus, sowie im DLPFC (28). Aber auch die Dichte der Glia war in vielen Bereichen des limbischen Systems und des Hypothalamus vermindert. Eine weitere Studie weist auf eine reduzierte Anzahl von Interneuronen im Hippocampus (genauer im Cornu ammonis) hin. Hierbei waren jedoch Anzahl und Volumen von Pyramidenzellen im Vergleich zu Kontrollen unverändert (57). Schließlich konnte auch eine Dichteabnahme der dendritischen Verästelung von Neuronen im Hippocampus gezeigt werden (58).

3.4.1.2. Funktionelle Veränderungen

3.4.1.2.1. MR-Spektroskopie

An Hand dieser Untersuchungsmethode können die Konzentrationen neurochemischer Metaboliten lokalisiert werden. Aus Forschungsarbeiten ergab sich, dass Glutamat- und Glutaminkonzentrationen (Glx) in frontalen Bereichen erhöht sind (59,60). Bezüglich der Glutamatkonzentrationen (Glu) gibt es Hinweise auf Veränderungen, welche abhängig vom affektiven Zustand sind (61,62). So ist beispielsweise die Konzentration von Glutamat bei manischen PatientInnen im dorsolateralen PFC erhöht (62). Nach einer Review, in welcher Studien zu Veränderungen der N-Acetyl-Asparat (NAA) -, Cholin (Cho) - und Kreatin (Cr) -Konzentrationen bis zum Jahr 2010 meta-analytisch aufgearbeitet wurden, bestehen Evidenzen für erniedrigte NAA-Konzentrationen im Bereich der Basalganglien und Hippocampus, sowie für erhöhte NAA-Konzentrationen im dorsolateralen PFC (63). Hierbei sei auf die hohe Inkonsistenz der Daten für diesen Bereich laut AutorInnen hingewiesen (63). Im Kontrast hierzu weisen pädiatrische Studien auf eine erniedrigte Konzentration von NAA im dorsolateralen PFC bei PatientInnen hin (64,65). Cholin- und Kreatin-Konzentrationen waren nicht verändert, dies war bezüglich der Datensätze im Bereich der Basalganglien (Cholin und Kreatin) und im Bereich des Frontallappens (Kreatin) hochkonsistent (63).

Aus einer Studie, in welcher die Kohorte aus 21 medikationsfreien PatientInnen bestand, wurden Daten zu Bereichen aus des Diencephalon erhoben. Hierbei zeigten sich erniedrigte NAA-Konzentrationen bilateral im Caput des Nucleus caudatus und im linken Nucleus lentiformis. Auch die Cholin- und Kreatin-Konzentrationen waren im rechten Caput des Nucleus caudatus erniedrigt. Das Myo-Inositol (MI) war ebenfalls erniedrigt, jedoch im linken Nucleus caudatus. Weiter kam es in der rechten, frontalen Substantia alba und im rechten Nucleus lentiformis zum Abfall der Glx-Konzentrationen (66).

Neueste Forschungsergebnisse weisen auf erhöhte Membranphospholipid-Konzentrationen im ACC, Nucleus Caudatus und Putamen hin (67). Beschrieben wurde zusätzlich eine hohe Signifikanz für medikationsnaive PatientInnen im Nucleus Caudatus, weiter korrelierte dies positiv mit der Stärke der depressiven Symptomatik. Die Autoren gehen ätiologisch von einer Imbalance im neuronalen und glialen Membranphospholipid-Metabolismus aus. NAA-Konzentrationen und Kreatin-Konzentrationen waren in den oben genannten Bereichen im Vergleich zu gesunden Kontrollen nicht verändert (67).

Ergebnisse aus einer Studie, welche potentielle Unterschiede zwischen Betroffenen und Nicht-Betroffenen ersten Grades von erkrankten Personen im bipolaren Spektrum untersuchte, zeigten nicht signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten (68).

3.4.1.2.2. PET

Hier entstand an Hand von Studienergebnissen eine Datenlage, in welcher sich verschiedene Studienergebnisse oft diametral gegenüber stehen (69). Gründe hierfür könnte die unterschiedliche Analyse der radiologischen Schnitte sein, so untersuchten manche Forschergruppen beispielsweise den gesamten präfrontalen Kortex ohne Diskrimination in Subregionen – andere Forschergruppen kamen dieser Untergliederung nach (69). Jüngere Ergebnisse zeigen jedoch einen veränderten Metabolismus im fronto-thalamo- limbischen Netzwerk bei Bipolar-I- und Bipolar-II-PatientInnen (70). Die Glukoseaufnahme war bilateral im Bereich des DLPFC, des medialen PFC, des Gyrus cinguli, des Thalamus, sowie des frontalen inferioren Gyrus bis in den Bereich des Temporallappenpols vermindert (70). Weiter ergaben sich auch signifikante Unterschiede in den Subgruppen der PatientInnen und eine gleichsamer Korrelation zwischen den Ergebnissen von Tests zur Exekutivfunktion und der Glukoseaufnahme (70).

3.4.1.2.3. Funktionelle MRT

Führende Forschergruppen im Bereich „Neuroimaging“ der bipolar affektiven Störung haben, basierend auf einer ausgearbeiteten Literaturreview im Bereich der funktionellen Bildgebung, ein Consensus-Modell erstellt (71). Dieses Modell besagt, dass die Konnektivität zwischen den präfrontalen Netzwerken und dem Limbischen System bei der Bipolar-I-Störung vermindert ist. Diese Konnektivität kann bei einer fMRT-Bildgebung gemessen werden. Hierbei wird die zeitliche Korrelation der Aktivität von Gehirnstrukturen gemessen, woraus man die Quantität der funktionellen Verbindung ableitet (71,72). Man geht davon aus, dass ein Unvermögen eine gesunde präfrontal- limbische Modulation zu unterhalten, ein möglicher Ausgangspunkt für die Entstehung von Episoden darstellt (71).

3.4.1.2.3.1. Amygdala

Bei der bipolar affektiven Erkrankung wird eine erhöhte Amygdalaaktivierung angenommen (71). Charakteristisch für die Bipolar-I-Störung scheinen hierbei nicht eine erhöhte Grundaktivität, sondern die verstärkten, reaktiven Aktivitätsmuster im Rahmen von kognitiven Tests zu sein (71). Dies geschehe besonders deutlich in der manischen Phase (73), aber auch während der Euthymie und der bipolaren Depression sei ein erhöhtes Aktivitätsmuster nachweisbar (74). AutorInnen gehen auf Grund dieser phasenunabhängigen Amygdalaaktivierung bei der Bipolar-I-Störung von einer krankheitsspezifischen, funktionellen Veränderung aus (71).

Eine phasenabhängige Konnektivität zwischen Amygdala und ACC, beziehungsweise DLPFC scheint gegeben zu sein, was aus einer jungen Querschnittsstudie hervorgeht. Die AutorInnen weisen jedoch darauf hin, dass die bipolaren ProbandInnen (28 Manische, 24 Euthyme) zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente einnahmen (75).

3.4.1.2.3.2. Präfrontaler Kortex

Ebenfalls phasenunabhängig scheint eine reduzierte Aktivität der ventralen Areale zu sein (76,77). Dies ist insofern bemerkenswert, als das der präfrontale Kortex eine große Bedeutung in der Regulation der Amygdala besitze. Jedoch bestehe im Vergleich für die linke Hemisphäre eine stärkere Reduktion in der depressiven Phase, die rechte Hemisphäre sei in der manischen Phase stärker aktivitätsgemindert (77).

Weiter zeigen Studienergebnisse eine verminderte Konnektivität zwischen Amygdala und PFK. Im Vergleich scheint diese Dysfunktion bei der unipolaren Depression nicht nachweisbar (78).

3.4.1.2.3.3. Anteriorer Gyrus Cinguli

Hier konnte während manischen Phasen eine erhöhte Aktivität festgestellt werden, welche im Gegensatz dazu bei depressiven ProbandInnen vermindert war (73,79). Diese Ergebnisse waren bei gesunden Kontrollen und bei euthymen ProbandInnen nicht reproduzierbar. Bei Letzteren war vor Allem im dorsalen Anteil des Gyrus cinguli eine verminderte Aktivität beobachtbar (80). Nach derzeitigem Wissensstand ist der Gyrus cinguli eine Integrationsregion zwischen emotionalen und kognitiven Stimuli aus den präfrontalen Gehirnabschnitten (81). Da vor Allem der anteriore Teil bei emotionalen Stimuli reagiert, scheinen die oben beschriebenen Aberrationen hinweisend für eine gestörte emotionale Bewertung von kognitiven Vorgängen zu sein (71).

Auch hier ist die Konnektivität zwischen Amygdala und anteriorem Gyrus cinguli verändert (81,82). Autoren sprechen dabei von einer gestörten strukturellen Integrität in jenen Regionen des Marklagers, welche Verbindungen zwischen dem anterioren Cingulum und der Amygdala beinhalten, wodurch eine Koordination der beiden Zentren erschwert wird (81,82).

3.4.1.2.3.4. Subkortikale Strukturen

In Metaanalysen werden hierzu verschiedene Ergebnisse dargelegt. Es zeigen sich signifikante Hinweise auf eine striatale und thalamische Hyperaktivität (83). Dies scheint bezüglich dem Striatum phasenunabhängig zu geschehen. Wird das Putamen einzeln - und eben nicht unter der Begrifflichkeit des Striatum betrachtet - zeigen metanalytische Daten jedoch eine mehrheitliche verminderte lokale Aktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen (74). Weiter sind Studien bekannt, welche eine erhöhte Aktivität im Globus pallidus zeigen (74,83). Auch die limbischen Strukturen, speziell der Gyrus parahippocampalis und Hippocampus, sowie die bereits beschriebene Amygdala sind überaktiviert (74).

3.4.2. Genetik

Untersuchungen zeigen ein etwa zehnfach erhöhtes Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades bipolarer PatientInnen. Evidenzstarke Suszeptibilitätsgene sind DGKH (diacylglycerol kinase eta), CACNA1C (alpha-1 subunit of a voltage-dependant calcium channel) und ANK3 (Ankyrin 3). Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanzrate bei circa 80 Prozent (28).

3.4.3. Neurobiochemie

Neurobiochemisch werden Erhöhungen und Erniedrigungen der serotonergen, noradrenergen und dopaminergen Neurotransmission thematisiert, weiter wurden Veränderungen der Neurotransmitterverhältnisse in bestimmten Hirnregionen beschrieben.

Zusätzlich wurden Alterationen der intrazellulären Signaltransduktion bei bipolaren Störungen, zum Beispiel beim Phosphatidyl-Inositol-System, beschrieben. Manche Autoren sehen die intrazelluläre Natrium- und Kalziumionendysregulation als ätiopathogenetischen Schlüsselfaktor (28).

3.4.4. Neuropsychoendokrinologie

Hierzu gehört vor Allem die Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (auch HPA-Achse; Stresshormonachse) bei PatientInnen. Auch subklinische Abweichungen der thyreoten Stoffwechsellage stellen bei bipolarer PatientInnen eventuell einen krankheitsunterhaltenden beziehungsweise ätiologischen Faktor dar. Es wird somit vermutet, dass die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen Achse (auch: HPT-Achse) verändert ist.

3.4.5. Neuroplastizität

Intrazelluläre Signalnetzwerke im ZNS sorgen für eine integrierte Verarbeitung und Regulation eingehender Informationen. Es konnte nachgewiesen werden, dass ebendiese bei der bipolar affektiven Störung verändert sind und dabei neuronale Entwicklungsprozesse beeinflusst werden (28). Weiter wurde gezeigt, dass ein Mangel an brain-derived-neurotrophic-factor (auch: BDNF) zu einer verminderten Fähigkeit des Gehirns führt, sich funktionell und strukturell auf wechselhafte Umweltreize anzupassen (28). Neurotoxische Vorgänge, wie die Erhöhung der Glukokortikoide in affektiven Episoden, glutaminerge Überstimulation, Ischämie und oxidativer Stress verändern die Neuroplastizität. Dies führt zu verminderte zelluläre Lebensdauer, Atrophie oder Volumenreduktion. Einflussfaktoren sind dabei genetische und entwicklungsbedingte Faktoren, rezidivierende Episoden und Krankheitsprogression der bipolar affektiven Störung (84).

3.4.6. Chronobiologie

Bipolare PatientInnen neigen zu Abweichungen, vor Allem zu Verkürzungen, im physiologischen Tag-Nacht-Rhythmus im Verlauf von depressiven oder manischen Phasen (28). Neben externen Schlüsselreizen gibt es interne Schrittmacher dieses zirkadianen Rhythmus. Hierbei handelt es sich vor Allem um den Nucleus suprachiasmaticus (SCN), eine Kerngruppe des Hypothalamus. Seine oszillatorische Funktion wird von Transkriptionsfaktoren reguliert. Assoziationen bestimmter Clock-Gene mit den bipolaren affektiven Störungen konnten gezeigt werden (85).

3.4.7. Neuropsychologie

Auch bei euthymen PatientInnen zeigten neuropsychologischen Tests signifikant schlechtere Ergebnisse. Dies betrifft vor allem Exekutivfunktionen (welche normalerweise durch einen gesunden präfrontalen Kortex ermöglicht werden) und das verbale Gedächtnis (28). Über 75 Prozent der bipolaren PatientInnen zeigen kognitive Defizite in Bereichen wie verbales Lernen und Daueraufmerksamkeit (86).

3.4.8. Persönlichkeitsfaktoren und psychosoziale Faktoren

Es gibt Befunde, die auf den Zusammenhang zwischen Temperament und der Erkrankung an bipolar affektiven Störungen hindeuten (28). Stressoren gelten in der Life-Event Forschung als Auslöser für manische und depressive Phasen (87).

3.5. Diagnostik

Es lassen sich derzeit für die Diagnostik zwei Diagnoseklassifikationssysteme anwenden. Zum einen die zehnte Auflage der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (Englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10), und zum Anderem die fünfte Auflage des „Diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen“, (Englisch: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5). Unter Berücksichtigung dieser beiden Systeme lassen sich die bipolar affektiven Störungen in verschiedene Gruppen einteilen.

Die Anamnese sollte inklusive Fremdanamnese stattfinden. Der bisherige Verlauf, sowie stattgehabte Stimmungsschwankungen sind hinweisend.

3.5.1. Klinische Perspektive des bipolaren Spektrums

Hier lassen sich nach (30) vier Gruppen darstellen.

3.5.1.1. Bipolar-I-Störung

Es wechseln depressive und manische Episoden im Verlauf der Erkrankung. Dazwischen können phasenfreie Intervalle vorhanden sein, die sogenannte Euthymie.

3.5.1.2. Bipolar-II-Störung

Hier wechseln depressive und hypomanische Episoden im Verlauf. Diese sind in der ICD-10 unter sonstigen bipolaren affektiven Störungen zu finden (Kodierung: F31.80).

3.5.1.3. Weitere Störungen im Bipolaren Spektrum

3.5.1.3.1. „Rapid cycling“

Die Bedingungen für diesen Verlauf sind das Vorhandensein von mindestens vier Episoden innerhalb von zwölf Monaten. Im DSM-5 findet man diese Gruppe jedoch nur mehr als Zusatzcodierung.

3.5.1.3.2. Gegenwärtige gemischte Episode

Dieses Bild zeigt sich in einer Überlagerung oder in einem schnellen Wechsel von depressiven und manischen Episoden. Bei der Dauer der Episoden kann es sich um Tage oder sogar Stunden handeln, das Zustandsbild muss jedoch über mindestens zwei Wochen vorhanden sein (88).

3.6. Differentialdiagnosen

Im Bereich der psychischen Störungen sind vor allem schizophrene und schizoaffektive Störungen abzutrennen. Es gibt aber auch somatische Erkrankungen, Medikamente und psychotrope Substanzen als Ursache auszuschließen, welche ebenfalls maniforme Zustände hervorrufen können (30).

Somatische Erkrankungen	Medikamente bzw. psychotrope Substanzen
Hyperthyreose	Glukokortikoide
Systemischer Lupus erythematodes	Antidepressiva
Morbus Cushing	Didanosin
Multiple Sklerose	Zidovudin
Chorea Huntington	Ganciclovir
Schädel-Hirn Trauma	Penicillin G
Raumfordernder intrakranieller Prozess	Levetiracetam
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Kokain
HIV-induzierte Manie („AIDS-Mania“)	Halluzinogene
Neurosyphilis (insbesondere bei progressiver Paralyse)	Stimulanzien
Epilepsien (insbesondere nonkonvulsiver Status epilepticus bei komplex-fokalen Anfällen)	Alkohol (Intoxikation, Entzug)

Tabelle 3: Übersicht über somatische und Erkrankungen und Medikamente bzw. psychotrop wirksame Substanzen, die häufig maniforme Zustandsbilder verursachen können nach.(30)

3.7. Therapie bipolar affektiver Störungen

Die Therapie zielt in der Akutphase auf die vollständige Remission der affektiven Symptomatik. Im Anschluss wird eine Verhinderung von Rezidiven und Chronifizierung angestrebt (89). Hieraus lassen sich drei chronologisch aufeinanderfolgende Behandlungsformen ableiten. Eine Akuttherapie zur Teil- oder Vollremission einer Episode, eine anschließende drei- bis sechsmonatige Erhaltungstherapie zur Verhinderung eines raschen Rückfalls und einer Rezidivprophylaxe, welche über Jahre beziehungsweise auch lebenslang andauert. Letztere sollte idealerweise mit nur einem stimmungsstabilisierenden Medikament durchgeführt werden (89).

Die Therapie stützt sich allgemein auf vier Säulen. Dies sind nach (89):

- Psychopharmakologische und andere biologische Therapien
- Psychotherapeutische und psychoedukative Therapien
- Sozialtherapeutische Maßnahmen inklusive Rehabilitation
- Selbsthilfe (für PatientInnen und Angehörige)

3.7.1. Pharmakotherapie

Die pharmakologische Behandlung bipolar affektiver Störungen erfolgt grundlegend mit sogenannten Phasenprophylaktika (auch: Stimmungsstabilisierer, Rezidivprophylaktika). Unter diesem Begriff werden traditionell die Wirkstoffe Lithium, Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin zusammengefasst, und sind bei jeder der oben genannten Behandlungsform indiziert (84). Zusätzlich gibt es Interventionsmedikamente zur kurativen Behandlung in Akutphasen der Depression beziehungsweise Manie. Dies sind während einer depressiven Episode Antidepressiva und während einer Manischen in der Regel typische und atypische Antipsychotika (auch: Neuroleptika). In beiden Phasen können zusätzlich Benzodiazepine verabreicht werden, wenn eine sedative beziehungsweise anxiolytische Wirkung erforderlich wird (84). Atypische Antipsychotika werden mittlerweile auch zur Langzeitbehandlung verwendet (84).

Eine Indikation zur phasenprophylaktischen Behandlung besteht nach der ersten Episode eines Bipolar-I-Verlaufs, wenn diese schwer ausgeprägt ist, Suizidalität besteht oder eine familiäre Belastung vorhanden ist. Andernfalls ist dies nach einer zweiten Episode indiziert, sofern diese innerhalb von fünf Jahren durchlebt wird (89). Leitlinien zur Pharmakotherapie bei bipolar affektiven Störungen werden von Fachgesellschaften wie CANMAT (Englisch: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) oder DGPPN e. V. (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) regelmäßig aktualisiert und veröffentlicht (89). Im folgenden Text möchte ich mich auf die Phasenprophylaktika und atypische Antipsychotika beschränken.

3.7.1.1. Lithiumsalze (auch: Lithium)

Lithiumsalze sind der „Goldstandard“ in der Behandlung bipolar affektiver Störungen (89). Diese entfalten Ihre Wirkung auf die Manie und auf die Depression, wobei die antimanische Wirkung stärker ist, als die Depressive. Hauptsächlich wirken sie jedoch rückfallverhindernd, also phasenprophylaktisch, und senken die Suizidrate (89,90). Mit dem Wirkeintritt ist um etwa einer Woche verzögert zu rechnen (91). Daher sind Lithiumsalze bei akuter Manie kombiniert mit einem atypischen Neuroleptikum oder Benzodiazepin in der Anfangsphase einzusetzen (89).

3.7.1.1.1. Pharmakodynamik

Der Mechanismus ist nur teilweise bekannt (91). Herausfordernd ist die Tatsache, dass Lithium beispielsweise einerseits viele biochemische Vorgänge nachweislich beeinflusst, jedoch müsse andererseits eine Ebene gefunden werden, in welcher die stimmungsstabilisierenden Wirkungen auf das Erleben und Verhalten erklärt werden können (90). Weiter plädieren die Autoren von (90), dass neben den physiologischen Wirkungsweisen des Lithiums auch auf psychologischer Ebene Wirkungsmechanismen bestünden und in Modellerklärungen miteinfließen sollten.

3.7.1.1.1.1. Biochemische Effekte

Von zentraler pharmakologischer Bedeutung ist das intrazelluläre Eingreifen von Lithiumsalzen in den Phosphatidylinositol-Stoffwechsel und die damit verbundene nichtkompetitive Abschwächung des sogenannten „PI-Turnover“. Auf diesem Wege entsteht normalerweise Phosphatidylinositol-4,5-Dihsophat (PIP₂) welcher entscheidend für die Wirkung von G-Protein-gekoppelten Neurotransmitterrezeptoren (bewirken unter physiologischen Bedingungen eine intrazelluläre Kalziumerhöhung) ist (90,91). Dies erklärt die Kalziumantagonistische Wirkung. Folgend werden zentralnervöse Transmitter wie Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin in ihrer Konzentration beeinflusst (90). Weiter wird die Thyrotropin und Adiuretin-induzierte Bildung von zyklischem Adenosin-Monophosphat reduziert. Schließlich beeinflussen Lithiumionen auch die zirkadiane Anzahländerung von Neurotransmitterrezeptoren (91).

3.7.1.1.1.2. Neuroprotektive Effekte

Aus Tier- und Zellkulturstudien gibt es Hinweise auf die Neuroprotektion, als auch hippocampale Neurogenese durch Lithiumsalze (92,93). Während einer Langzeitbehandlung scheinen Lithiumsalze neuroprotektive Effekte durch Verhinderung und teilweise sogar Reparatur von Zellschäden gegen neurotoxische Vorgänge (siehe Kapitel 3.3.5.) initiieren (84). Eine Schlüsselrolle in der Neuroprotektion nehme das durch Lithium direkt und indirekt aktivierte Protoonkogen B-cell lymphoma protein 2 ein. Seine Effekte beziehen sich beispielsweise auf Neurit- und Axonregeneration (94).

Ein weiteres Enzym, die Glykogensynthetase-Kinase-3 β (GSK-3 β), könne durch Lithium in relevanten Konzentrationen gehemmt werden. Dies wirkte sich negativ auf die Induktion der Caspaseaktivität während der Apoptose aus und verlängere somit die zelluläre Überlebensdauer (84).

3.7.1.1.2. Pharmakokinetik

Lithium kann lediglich oral eingenommen werden und reichert sich nach Resorption und Passage der Blut-Hirn Schranke intrazellulär an. Hier kann es auf Grund von geringer Affinität zu Ionenpumpen wieder schlechter aktiv herauspumpt werden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 24 Stunden und ist stark abhängig von Natriumzufuhr, Nierenfunktion (renale Elimination) und Lebensalter (91).

3.7.1.1.3. Dosierung

Infolge einer engen therapeutischen Breite ist zur Verhinderung einer Lithiumintoxikation eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumspiegels notwendig. Der Spiegel beträgt bei prophylaktischer Gabe 0,6-0,8 mmol/l und bei antimanischer Therapie 1,0-1,2 mmol/l. Hiernach richtet sich die als Einschleichtherapie begonnene Erhaltungsdosis (91).

3.7.1.1.4. Nebenwirkungen

Trotz exakter Einstellung kann es zu Übelkeit, gastrointestinaler Beschwerden, feinschlägigem Tremor und Muskelschwäche kommen. In der Langzeitbehandlung werden Gewichtszunahme und die Entwicklung von Struma beobachtet. Haut, EKG- und EEG-Veränderungen können ebenfalls auftreten (91).

3.7.1.2. Valproat (auch: Valproinsäure, Natrium-Valproat, Valpromid)

Valproat ist eine Fettsäure und existiert auch in Form eines Salzes, dem Natrium-Valproat. Es ist dem Lithium bei PatientInnen mit atypischen Symptomatologien wie Mischzustände oder Rapid Cycling überlegen (89). Seit 1973 ist es in Deutschland auch als Antiepileptikum zugelassen (84).

3.7.1.2.1. Pharmakodynamik

Die Wirkungsweise hat große Überschneidungen mit dem obig beschriebenen Lithium, wie die Herunterregulierung des Phosphatidylinositol-Stoffwechsels. Hinweise auf zytoprotektive Eigenschaften zeigen sich durch die direkte und indirekte Hochregulierung des „B-cell lymphoma protein 2“-Protoonkogens und der Hemmung der Glykogensynthase-Kinase-3 β in Zell- und Tiermodellen. Weitere neurobiochemische Effekte sind eine Natrium-Kanal Blockierung und die Erhöhung der synaptischen Gamma-Aminobuttersäure-Konzentration (91).

3.7.1.2.2. Pharmakokinetik

Vorzugsweise oral als Retardpräparat eingenommen wird jede Form dieser Präparate im sauren Magenmilieu in Valproinsäure überführt (84). Auch die intravenöse Gabe ist möglich. Vorteilhaft ist die schneller mögliche Aufdosierung im Vergleich zu Lithium, wodurch ein schnellerer Wirkungseintritt möglich wird (89). Die Eliminierung erfolgt hepatisch (91).

3.7.1.2.3. Dosierung

Im Rahmen der sogenannten Loading-Therapie werden Spiegel über 94 mg/l empfohlen. Hierbei beträgt die initiale Dosis 20 mg/kg Körpergewicht und sollte aber eine Tagesdosis von 1200-2000 mg nicht überschreiten (84,89).

3.7.1.2.4. Nebenwirkungen

Hierzu zählen zentralnervöse Effekte wie Schläfrigkeit und Unruhe. Hinzukommen gastrointestinale Beschwerden, Haarausfall, Gewichtszunahme und Gerinnungsstörungen. Kontrollen zu Gerinnungsparameter und Leberfunktion sollten regelmäßig durchgeführt werden. Besonders zurückhaltend sollte das Medikament während einer Schwangerschaft verschrieben werden, da durch die teratogene Wirkung Neuralrohrdefekte beim Embryo entstehen können (91).

3.7.1.3. Carbamazepin, Oxacarbazepin

Beide Stoffe werden als Stoffe der zweiten Wahl angeführt, wobei Oxacarbazepin ein besseres Tolerabilitätsprofil aufweist (84,89). Sie werden vor Allem bei Rapid Cycling, neurologischen Begleitstörungen und Manien im Rahmen schizoaffektiver Psychosen eingesetzt (84).

3.7.1.3.1. Pharmakodynamik

Es wird die Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle an der Präsynapse gefördert (91).

3.7.1.3.2. Pharmakokinetik

Im Gegensatz zu Carbamazepin wird Oxacarbazepin hepatisch in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal (91).

3.7.1.3.3. Dosierung

Die Tagesdosis beträgt 800-1200 mg beziehungsweise 600-1200 mg. Carbamazepin wird im Falle von mehrfacher Einnahme deutlich schneller eliminiert. Spiegelkontrollen werden empfohlen (91).

3.7.1.3.4. Nebenwirkungen

Durch zahlreiche Induktionen und Hemmungen von Cytochromen werden viele Arzneimittelinteraktionen beschrieben. Kontraindikationen sind schwere Leberfunktionsstörungen und Atrioventrikuläre Blöcke (91).

3.7.1.4. Lamotrigin

Mit Lamotrigin steht ein Antikonvulsivum zur Verfügung, welches besonders für PatientInnen mit rezidivierenden depressiven Episoden im Verlauf geeignet ist. Eine antimanische Wirkung konnte in Doppelblindstudien nicht nachgewiesen werden (84).

3.7.1.4.1. Pharmakodynamik

Der Wirkmechanismus ähnelt jenem von Carbamazepin (91).

3.7.1.4.2. Pharmakokinetik

Die Substanz wird hepatisch in seinen aktiven Hauptmetaboliten umgewandelt und vorwiegend renal ausgeschieden (91).

3.7.1.4.3. Dosierung

Die Tagesdosis beträgt bis zu 200 mg (91).

3.7.1.4.4. Nebenwirkungen

Lamotrigin ist bei Nieren- und Leberinsuffizienz vorsichtig zu dosieren. Valproinsäure hemmt die Biotransformation, Carbamazepin verstärkt den Abbau von Lamotrigin (91).

3.7.2. Antipsychotika

Hierbei handelt es sich um eine Substanzgruppe unterschiedlicher Potenz. Wegen des raschen Wirkeintritts sind Antipsychotika oft unerlässlich. Somit sind gerade die neueren atypischen Antipsychotika (auch Antipsychotika der 2. Generation) zum festen Bestandteil der pharmakologischen Therapie bei akuter Manie, sowie in Kombination mit Lithium oder Valproat –teilweise als Monotherapie - (84) zur Phasenprophylaxe geworden (89). Zugelassene Medikamente sind hier Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon (89).

3.7.2.1. Pharmakodynamik

Der Wirkmechanismus ist nur teilweise bekannt. Dennoch ist unstrittig, dass die Substanzen modulierend auf das Zusammenspiel verschiedener Neurone eingreifen. Während typische Antipsychotika (auch Antipsychotika der 1. Generation) ihre Wirkung vorrangig über die Hemmung von Dopaminrezeptoren erreichen, zeigen die Atypischen eine höhere Affinität zu adrenergen, histaminergen, serotonergern und muskarinergen Rezeptoren, welche ebenfalls blockiert werden (91).

3.7.2.2. Dosierungen

Die Tagesdosis sollte individuell angepasst werden, da das Ansprechen von PatientIn zu PatientIn schwankt (91).

3.7.2.3. Nebenwirkungen

Die Substanzen der atypischen Antipsychotika sind denen der Typischen auf Grund ihres günstigeren Nebenwirkungsprofil deutlich überlegen, da deutlich weniger extrapyramidal-motorische Störungen durch die Dopaminrezeptorblockade an PatientInnen zu beobachten sind. Dennoch bleiben andere Nebenwirkungen durch atypische Substanzen wie eine erhebliche Gewichtszunahme während der Therapie nicht ausschließbar (91).

3.7.3. Antidepressiva

Diese Gruppe von Psychopharmaka ist chemisch heterogen, jedoch beeinflussen sie alle die monoaminerge Transmission im ZNS. Dieser Wirkmechanismus folgt der Theorie der Monoamin-Hypothese, wobei die einzelnen Substanzen klinische und pharmakologische Unterschiede in der Anwendung und Indikation zeigen (84). Die Frage, ob bei der bipolaren Depression Antidepressiva indiziert seien, wird unterschiedlich diskutiert. Im Gegensatz zur vorherrschenden Meinung in den USA, die bipolare Depression nur bei schwerer Symptomatik primär mit Antidepressiva zu behandeln, wird dies in Europa flexibler gehandhabt. Hier wird die Kombination aus Antidepressivum plus atypisches Antipsychotikum oder Phasenprophylaktikum bevorzugt (95). Insgesamt ist die Wirksamkeit von Antidepressiva bei der bipolaren Depression schlechter belegt als bei der unipolaren Depression (84). Bezüglich Verträglichkeit und Vermeidung eines antidepressiva-induzierten Switchs in die Manie sind Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) und Bupropion anderen Substanzen überlegen. Venlafloxin und Fluoxetin zeigten ebenfalls positive Effekte, jedoch ist die Switchrate bei Venlafloxin stark erhöht (96,97).

3.8. Prognose

Je nach klinischer Verlaufsform sind die Remissionsraten verschieden. Manien weisen die Besten auf (nach einem Jahr circa 90 Prozent). Traumatisierungen während der Kindheit korrelieren negativ mit Prognose und Suizidrisiko(28). 25-30 Prozent bipolarer PatientInnen unternehmen im Verlauf Ihres Lebens einen Suizidversuch (98).

4. Methoden

Hier möchte ich die bildgebenden Verfahren, welche für die Forschung im Bereich Neuroimaging verwendet werden, zum besseren Verständnis der folgenden Kapitel erläutern. Es handelt sich zur Gänze um Schnittbildverfahren. Hierbei entspricht jedes Element eines Schnittbildes einem Volumenelement („Voxel“), da dieses durch die Detektion der gesamten Schnittbildbreite entstanden ist. (99).

4.1. Computertomographie (CT)

Die CT ist eine Methode zur Erstellung von Schnittbildern durch Röntgenstrahlen. Im Zuge der Zeit haben sich in diesem Bereich moderne Geräte entwickelt, in welchen in einer Raumbene ausgesendete Röntgenstrahlen - ausgesendet von einer Röntgenröhre - den Organismus schichtweise durchdringen (99). Im Anschluss wird an Hand von Detektoren die Abschwächung der Röntgenstrahlen durch den sich zwischen Röntgenröhre und Detektoren befindlichen Organismus gemessen (99). Die zeitgleiche kreisförmige Rotation der Gerätschaft um den/die Patient/in ermöglicht in der computerbasierten Bilderzeugung ein zweidimensionales Schnittbild am Bildschirm (99). Die CT eignet sich hervorragend zum Ausschluss von inneren Blutungen und Frakturen, ist jedoch der MRT bei der Beurteilung von Weichteilgewebe, wie dem ZNS, unterlegen (99).

4.2. Emissions-Computertomographie

Dieser Begriff fasst nuklearmedizinische Technologien zusammen, welche Radioaktivitätsverteilungen unterschiedlicher (vorher applizierter) Radionuklide im Organismus darstellen (100). Demnach werden funktionelle Zustände bestimmter Regionen beschrieben, welche auf einen erhöhten oder erniedrigten Stoffwechsel schließen lassen (100).

4.2.1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Bei der PET wird die Vernichtungsstrahlung von Photonen mittels einem geschlossenen Detektorring gemessen. Diese Strahlung ist bedingt durch den β^+ -Zerfall, wobei Positronen entstehen, welche selbst wiederum beim Zusammenstoß mit Elektronen unter Abgabe von zwei sich diametral entfernenden Photonen vernichtet werden (99). In kognitiv-neurowissenschaftlichen Fragestellungen macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass der wichtigste Energiebereitsteller im Gehirn die Glukose darstellt. Ihr Metabolismus steht in quantitativer Beziehung zur synaptischen Aktivität der Neurone (101). Diese Aktivität ist durch kognitive Tests provozierungsfähig. Zusätzlich ist der Glukosemetabolismus, welcher an Hand eines radioaktiven Glukoseanalogons (^{18}F Fluor-2-desoxy-D-Glukose) vom Detektorring gemessen werden kann, linear zum regionalem zerebralen Blutfluss (101). Durch die zeitgleiche Überlagerung von PET und CT (PET-CT) hat sich im klinischen Alltag eine Methode mit höherer Auflösung als im gewöhnlichen PET entwickelt (101). Trotzdem wird diese Methode im Studiensetting auf Grund der hohen Strahlenbelastung zurückhaltend verwendet.

Moderne PET-Geräte bewältigen eine Auflösung von bis zu 3 mm, welche vom applizierten Isotop und der Anzahl der Detektoren abhängig ist (99,101). Beim Untersuchungsdesign muss die Halbwertszeit der Radionuklide unbedingt berücksichtigt werden, welche beim ^{18}F Fluor jedoch großzügig ausgelegt ist 110 Minuten (99,101).

4.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

An Hand diesem Verfahren werden Schnittbilder ohne Röntgenstrahlung erzeugt (99). Auf Grund des hohen Weichteilkontrastes eignet es sich zur Darstellung des ZNS am besten (99).

4.3.1. Strukturelle Magnetresonanztomographie (sMRT)

Hierbei werden Wasserstoffprotonen entlang von erzeugten Feldlinien in einem magnetischen Feld ausgerichtet (daher auch „Wasserstoffprotonenbildgebung“(100)). Bei diesem Prozess entsteht eine messbare Längsmagnetisierung. Die Wasserstoffprotonen werden anschließend durch einen Hochfrequenzimpuls zur phasengleichen Rotation angeregt. Wird dieser Impuls abgeschaltet, geben die Protonen die eben aufgenommene Energie wieder ab, welche zur Bildgebung hier gemessen wird (99). Daraus ist ableitbar, dass hauptsächlich die Protonendichte ausschlaggebend für den Bildkontrast ist. Insgesamt können in der bildlichen Darstellung Gewebeparameter (beispielsweise die Protonendichte [„r“]), Sequenztypen (beispielsweise Spin-Echo Sequenzen) und apparative Parameterwahlen (beispielsweise die Repetitionszeit [„TR“]) zur Bestimmung der Signalintensität herangezogen werden (100). Heutzutage werden zur Erzeugung des Magnetfeldes fast gänzlich supraleitende Magnete verwendet. Im Bereich der diagnostischen Bildgebung liegt die optimale Magnetfeldstärke bei 1 bis 1,5 Tesla. Im Bereich der Forschung werden Werte über 1,5 verwendet (100). Verallgemeinert verhält sich die Magnetfeldstärke proportional zur Bildauflösung und zur Geschwindigkeit der Bildgebung. Nachteilhaft ist hierbei, dass sich im Bereich über 3 Tesla ebenfalls Artefakte und biologische Wirkungen durch das Magnetfeld erhöhen (100). Es sei darauf hingewiesen, dass im sprachlichen Gebrauch die Begriffe MRT und sMRT als Synonym zu betrachten sind (101).

4.3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Mit Hilfe dieser funktionellen Methode lassen Reaktionen von Kerngebieten des ZNS auf externe Reize darstellen (101). Die bildliche Darstellung verläuft heutzutage Kontrastmittelfrei und ist in ihrer zeitlichen und räumlichen Auflösung anderen funktionellen Verfahren (beispielsweise dem PET) überlegen. Für die Signalintensität ist die lokale Hämoglobinoxygenierung der einflussreichste Parameter (101). Diese Oxygenierung ändert sich mit der Gewebepfusion, ebenso wie mit dem Metabolismus. Insgesamt sind die Blutvolumenänderung, die Blutflussänderung und der BOLD-Kontrast (englisch: blood-oxygenation-level-dependent) für Bildkontrastierung von Relevanz (101). Vereinfacht dargestellt entsteht der BOLD-Kontrast durch einen zeitweiligen, reaktiven Sauerstoffüberschuss in der Mikrozirkulation des Kreislaufes im Bereich aktivierter Kerngebiete. Der Sauerstoffüberschuss ist das Korrelat des erhöhten Energiebedarfs der Nervenzelle bei neuronaler Aktivität. Dieser wird hier durch anaeroben Katabolismus, der Glykolyse, kompensiert, was durch verschiedene Mechanismen zur lokalen Zunahme von sauerstoff- und glukosehaltigem Blutvolumen führt (101). Insgesamt entsteht schließlich eine Signaländerung die abhängig der Tesla-Werte des Gerätes stärker oder schwächer ist und kann im Bereich von bis zu Millisekunden gemessen werden. Basierend auf den oben genannten Kontrastparametern ergeben sich verschiedene Messmethoden und Sequenzen (101). Veränderungen in der Bildgebung (hier durch die Einnahme von Phasenprophylaktika) können hinsichtlich Ruhestatus, emotionale Stimuli, kognitive Aufgaben, kognitive Aufgaben kombiniert mit emotionalen Stimuli betrachtet werden (3).

4.3.3. Magnetresonanzspektroskopie (MR-Spektroskopie)

Bei Verwendung dieser Technik werden Molekülkonzentrationen MRT-basiert im Gewebe gemessen (101). Die Messung geschieht in der medizinischen Wissenschaft vor Allem anhand des Wasserstoffkerns (102). Aber auch das Kohlenstoffisotop ^{13}C und Isotope anderer Elemente, welche ein magnetisches Moment besitzen (beispielsweise ^{31}P Phosphor) werden herangezogen (102). Diese verschiedenen Substanzen werden mit ihrer spezifischen Resonanzfrequenz angeregt und die darauf evozierten Signale gemessen. Abhängig des untersuchten Bereichs im Gehirn ergibt sich ein Signal mit unterschiedlichen Frequenzkomponenten, welche die Anwesenheit, die Intensität und die Häufigkeit unterschiedlicher Moleküle indizieren (101). Zum Verständnis der MR- Spektroskopie ist es wichtig nachzuvollziehen, dass je nach dem in welches Molekül ein Wasserstoff- oder Kohlenstoffkern eingebunden ist, sich die spektrale Zusammensetzung des evozierten Signals verändert. Die Moleküle selbst stellen Indikatoren für Veränderungen der (strukturellen) Funktionalität dar und sind in der nachstehenden Tabelle angeführt (102).

Metabolite (Abkürzung)	Physiologische Bedeutung
Myo-Inositol (MI)	Gliazellen
Cholin (Cho)	Zellmembranen
Kreatin (Cr), Phosphocreatin (PCr)	Energiehaushalt
Glutamat(Glu), Glutamat + Glutamin (Glx)	Neurotransmitter
N-Acetyl-Aspartat (NAA)	Intakte Neuronen

Tabelle 4: Metabolite im Protonenspektrum des Gehirns nach (102)

Als Nachteil sei zu erwähnen, dass die Signale im Verhältnis zum Hintergrundrauschen sehr klein sind, weshalb die Aufnahmen mehrere hundert Male wiederholt werden müssen (101). Dies stellt einen begrenzenden Faktor von Ressourcen dar und ist aus dem vorher genannten Grund lediglich für die Untersuchung kleinerer Hirnbereiche empfehlenswert (101). Im Zuge der Zeit haben dennoch Forscher Studien mit neuen, leistungsstarken Geräten durchgeführt, welche eine Untersuchung des gesamten Gehirns zulassen (103).

4.3.4. Diffusionsbildgebung (englisch: „Diffusion-Weighted Imaging“, DWI)

Dieser Bereich in der Bildgebung ist ein Gebiet intensiver Forschung. An Hand von ihr werden Informationen bereitgestellt, die mit anderen Methoden nur sehr beschränkt erhalten werden können (104). Diese auf Magnetresonanz gestützte Technik generiert die Signalstärke abhängig von der mittleren Distanz, um die sich Wassermoleküle pro Zeiteinheit auf Grund der Wasserselbstdiffusion innerhalb eines angelegten Gradientenfeldes verschieben (104). Diese Verschiebung führt zu einem Signalverlust, welcher proportional der Geschwindigkeit der Moleküle in Richtung des angelegten Gradientenfeldes ist (104). Die quantitative Erfassung der Wassermolekülverschiebung erfolgt mittels der Diffusionskonstante (englisch: „apparent diffusion coefficient“, ADC) und ist ebenfalls richtungsabhängig (104).

4.3.5. Diffusionstensor-Bildgebung (englisch: „Diffusion-Tensor Imaging“, DTI)

Hiermit wird die Diffusion quantitativ in mehreren Richtungen innerhalb eines Voxels bestimmt, welche graphisch oftmals als ein sogenannter „Tensor“ dreidimensional dargestellt wird (104,105). Dies liefert Informationen über die Mikrostruktur des zerebralen Gewebes hinsichtlich Verlauf („Traktographie“) und Integrität von Fasersystemen des Marklagers (104,106). In der weißen Substanz ist das Diffusionsverhalten entlang der Axone deutlich höher als quer zu ihnen, da die Zellmembranen der Neurone und die lipidhaltige Myelinschicht der Glia eine starke Diffusionsbarriere für die Wassermoleküle darstellen. Sie diffundieren hier also nicht mehr „isotrop“ - gleichsam - in alle Richtungen auf Grund der Brown'schen Molekularbewegung -, sondern mehrheitlich „anisotrop“ in Längsrichtung der Axone (104). Pathologische Veränderungen der Myelinhülle führen zu einer Minderung der Anisotropie. Der üblichste Parameter stellt in dieser Frage die fraktionale Anisotropie (englisch: Fractional Anisotropy, FA) dar (104). Im Allgemeinen lässt dieser Parameter Aussagen über die vorherrschende Strömungsrichtung zu und ist ein Maß für die Integrität – sprich die parallele Ausrichtung der Nervenfasern – innerhalb eines Voxels (107). Weitere Parameter welche häufig in Studien verwendet werden, sind der axiale Diffusivität (englisch: Axial Diffusivity, AD) und der radiale Diffusivität (englisch: Radial Diffusivity, RD) (107). Die AD wird an der axialen Länge des Tensors gemessen und ist ein Maß für die axonale Unversehrtheit. Hohe Werte deuten auf einen gesunden axonalen Verlauf. Analog beschreibt die RD den Tensordurchmesser, was Rückschlüsse auf die Struktur des Myelins erlaubt. Hohe Werte weisen hier auf eine Schädigung hin (107).

5. Ergebnisse

Um die Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Phasenprophylaktika und der Gehirnstruktur untersuchen zu können, wären idealerweise prospektive Studiendesigns zu wählen, in denen wiederholte Aufnahmen nach einer medikationsfreien initialen Bildgebung stattfinden (3,108). Jedoch zeigte sich, dass mehrheitlich Querschnittsdesigns von Forschergruppen publiziert wurden und die Kohorten zum größten Teil aus PatientInnen bestehen, welche bereits eine Medikation erhalten (108).

5.1. Lithium

Für Lithium ist die Anzahl der Studien in diesem Bereich weitaus am Größten (3,108).

5.1.1. Strukturelle Veränderungen

Diesen Abschnitt habe ich in die Bereiche Makrostruktur, Mikrostruktur und Histologie eingeteilt.

5.1.1.1. Makrostruktur

Zur Beschreibung der makrostrukturellen Veränderungen habe ich Ergebnisse aus Studien untersucht, in welchen das Verfahren der strukturellen MRT angewendet wurde. Querschnittstudien haben mehrheitlich keine signifikanten Unterschiede in der Gehirnstruktur zwischen bipolaren PatientInnen mit, beziehungsweise ohne Lithiummedikation gezeigt (3). Dennoch gibt es eine weitere Datenmenge, bestehend aus prospektiven Studien und anderen Querschnittsstudien, die Hinweise auf eine Normalisierung beziehungsweise Erhöhung der Dicke der Substantia grisea (SG) kortikal, als auch subkortikal, liefert (3,108). Hierauf möchte ich im folgenden Absatz genauer eingehen.

Es existiert eine Subgruppe an prospektiven Studien mit initial medikationsnaiven ProbandInnen, welche signifikante Veränderungen in der Gehirnstruktur durch Lithiumeinnahme aufweisen (3,108). So konnte in einer Studie, in welcher zehn ProbandInnen im aktiven Stadium der bipolaren Depression über vier Wochen Lithium verordnet bekommen haben, eine durchschnittliche dreiprozentige Volumenzunahme der SG im Rahmen der konsekutiven Bildgebung bei acht von zehn ProbandInnen beobachtet werden (109). Die selbige Forschergruppe konnte dieses Ergebnis bei 28 bipolar-depressiven PatientInnen replizieren (110). Hier zeigte sich zusätzlich neben der globalen Volumenzunahme der SG eine Zunahme im Bereich des präfrontalen Kortex, bemerkenswerter Weise nur bei jenen ProbandInnen mit einem klinischen Ansprechen auf Lithium (110). Ähnlich sind die Ergebnisse einer anderen prospektiven Studie. Hier zeigte sich ein vergrößerter linker präfrontaler Kortex in einer Subgruppe von PatientInnen mit hohen klinischen Ansprechraten (> 50 % Symptomreduktion) auf Lithium (111). Im Rahmen einer weiteren sMRT-Studie zeigte sich im Langzeitverlauf ebenfalls eine globale Volumenzunahme der grauen Substanz bei initial medikations-naiven ProbandInnen. Diese beschriebene Zunahme verlief mit einem Höhepunkt bei zehn bis zwölf Wochen, hielt über sechzehn Wochen an und korrelierte ebenfalls mit dem klinischen Outcome der PatientInnen (112). Der beschriebene Verlauf konnte hierbei in einer Kontroll- und in einer „Valproatgruppe“ nicht nachgewiesen werden (112). In einer anderen prospektiven Studie ließ sich dieser Effekt der SG-Dickenzunahme in einer Gruppe aus sieben PatientInnen unter Lithiumtherapie nicht nachweisen (113). Jedoch geht aus der Studie nicht hervor ob die TeilnehmerInnen sich initial in medikamentöser Behandlung befanden oder nicht (113). Schließlich ist eine Untersuchung zu nennen, in welcher eine Lithiumtherapie mit einer SG-Dickenzunahme in jenen Arealen assoziiert ist, die bei PatientInnen mit suizidalen Krisen vermindert waren (114). Die AutorInnen vermuten hinter ihrer Beobachtung ein mögliches Erklärungsmodell für den bekannten gegenagierenden Effekt von Lithium auf die Suizidalität. Jedoch zeigt sich in der Untersuchung ebenfalls, dass der Volumenzuwachs auch bei PatientInnen mit einem Suizidversuch unter bestehender Lithiumtherapie vorhanden ist (114)

Im Rahmen einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2011 wurden Daten aus Querschnittsuntersuchungen (insgesamt 321 bipolar-I-ProbandInnen, davon 141 unter Lithiumtherapie) ausgewertet (46). Dabei konnte festgestellt werden, dass neben der gesamten grauen Substanz auch die Volumina von Hippocampus und Amygdala lithiumassoziiert erhöht waren (46). Hinsichtlich des Hippocampus scheint dies vor Allem bezogen auf die Langzeiteinnahme valide zu sein, wie die Ergebnisse aus einer Studie zeigen, in welcher PatientInnen mit einer Lithiumexposition von zwei bis vier Jahren größere hippocampale Volumina aufwiesen (115). Neueste Daten, welche erhoben wurden um die Kurz- und Langzeitbehandlung (6 -24 Monate beziehungsweise 50-144 Monate) mit Lithium gegenüberzustellen, unterstützen diese Annahme (116). Dabei zeigten sich größere hippocampale Volumen in der Kontroll- und Langzeitexpositionsgruppe im Vergleich zu einer Kurzzeitexpositionsgruppe und einer lithiumfreien Gruppe (116). Die Volumina in der Kontroll- und Langzeitexpositionsgruppe waren nicht signifikant verschieden. Weiter konnte hier bei der Betrachtung der hippocampalen Subregionen festgestellt werden, dass in der Gruppe der Langzeitexposition Volumenzunahmen im Vergleich zur Kurzeiteinnahme zu verzeichnen sind. Dies bezieht sich vor allem auf die Regionen CA2/3, Gyrus Dentatus und rechtes Subiculum (116). Andere Studien zeigten fast identische Ergebnisse bezüglich der hippocampalen Subregionen (117,118). Weitere Untersuchungen bekräftigen die allgemeine lithiuminduzierte Volumenzunahme des Hippocampus bei spezifischen Kohorten wie älteren PatientInnen (119) oder bipolar affektiv Erkrankten mit gesunden Zwillingsgeschwistern (120). In letzterer Untersuchung zeigte sich weiter ein Ausbleiben der hippocampalen Volumenzunahme bei jenen Zwillingspaaren, welche aus einer lithiumfreien, erkrankten Person und einem gesunden Zwilling zusammengesetzt waren (120).

Erwähnenswert ist auch ein gewisser Maskierungseffekt, welcher bei betroffenen Individuen unter Lithiumtherapie zu beobachten ist. Durch den gegensätzlichen (also vergrößernden) Effekt des Wirkstoffes auf das hippocampale Volumen, kann (bezogen auf den Effekt der hippocampalen Volumenreduktion durch die bipolar affektive Störung selbst) das Bild eines normalgroßen Hippocampus eine lithiuminduzierte Volumenzunahme eben maskieren (41,121,122). Die Menge der publizierten Daten zu Veränderungen der Amygdalastruktur durch Lithium ist neben den erfassten Arbeiten innerhalb der Meta-Analyse (46) vergleichsweise klein, die von mir gefundenen Arbeiten weisen jedoch auf ebenfalls auf eine Volumenzunahme hin (123,124). Volumetrische Unterschiede im Bereich der Amygdala und des Hippocampus zwischen euthymen PatientInnen, welche jemals - jedoch nicht zum Beobachtungszeitpunkt -oder noch nie mittels einer Lithiumtherapie behandelt wurden, waren nicht vorhanden (125). Eine andere Studie beschreibt volumetrische Unterschiede im Bereich des Hippocampus zwischen verschiedenen PatientInnengruppen mit oder ohne einer Lithiumtherapie. So war bei PatientInnen ohne einer Lithiumexposition während ihrer gesamten Erkrankungsdauer das Volumen des Hippocampus erniedrigt und bei PatientInnen unter (im Vergleich zu (125)) gegenwärtiger Lithiumtherapie, PatientInnen mit einer kurzen Erkrankungsdauer normalisiert im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die AutorInnen gaben dabei weiter an, hierdurch indirekte Hinweise auf die neuroprotektiven Eigenschaften von Lithium darzustellen (126).

Neben diesen Ergebnissen, die eine Größenzunahme des Hippocampus und der Amygdala zeigen, gibt es auch Arbeiten zu anderen Hirnregionen, welche bei der Affektregulation beteiligt sind und lithiumassoziierte Veränderungen zeigen. In eine Multicenter-Studie mit 1710 betroffenen ProbandInnen, wurden die Volumina von subkortikalen Strukturen vermessen (41). Die ForscherInnengruppe berichtete hier, dass lithiumtherapierte PatientInnen im Vergleich zu nicht-lithiumtherapierten PatientInnen ein größeres Thalamusvolumen aufwiesen. Auch die lateralen Ventrikel waren in der „lithiumfreien“ Gruppe im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant vergrößert (41). In einer anderen Studie wird über einen volumenerhaltenden Effekt von Lithium auf den Thalamus in euthymen PatientInnen berichtet (127).

Weiter zählt neben dem Thalamus und den lateralen Ventrikeln ebenfalls die Pars anterior des Gyrus cinguli dazu. Diese Region zeigte bei PatientInnen unter Monotherapie mit Lithium ein gleich großes Volumen wie bei gesunden Kontrollen (128). In einer Gruppe unbehandelter PatientInnen verblieb der linke anteriore Gyrus cinguli volumenreduziert (128). In eine Meta-Regressionsanalyse wird ebenfalls über die Vergrößerung des ACC Volumens durch Lithium berichtet (129). Aus einer anderen Untersuchung geht hervor, dass bei isolierter Betrachtung des subgenualen ACC ebenfalls ein Volumenzuwachs beobachtet werden kann. Die AutorInnen berichten in dieser Querschnittstudie auch über eine vergrößerte linke Insula, einen vergrößerten postcentralen Gyrus, sowie über einen vergrößerten Hippocampus-Amygdala-Komplex in der „Lithiumgruppe“ (130). Zusätzlich konnte durch eine andere Forschergruppe erhöhte Dichtewerte im rechten ACC nachgewiesen werden (131). In einer Querschnittsstudie mit auffallend großer Kohorte (150 betroffene PatientInnen) wird berichtet, dass eine Langzeit- Lithiumeinnahme, als auch eine weniger aktive GSK-3 β mit einer SG-Zunahme im rechten Frontallappen assoziiert ist (132). Der Maximaleffekt zeigt sich im orbitofrontalen und rechten subgenualen Bereich (BA 11, 25 und 47) der präfrontalen Region (132). In einer weiteren Studie mit jungen Erwachsenen findet sich bei PatientInnen unter Lithiumtherapie ein vergrößerter orbitofrontaler Kortex (133).

Bezüglich der Substantia alba konnte gezeigt werden, dass PatientInnen unter Lithiumtherapie einen größeren – jedoch im Vergleich zu Verwandten ersten Grades verkleinerten - anterioren Corpus callosum zeigen, als jene unter Therapie mit anderen Psychopharmaka (134).

Schließlich konnten lithiumassoziierte Veränderungen auch außerhalb der typischen „Regions of interest“ für die Bipolar affektive Störung gefunden werden. Hierzu zählen beispielsweise der laterale Temporallappen (135) oder auch der Vermis cerebelli (136).

5.1.1.2. Mikrostruktur

In diesem Abschnitt möchte ich Ergebnisse aus Studien darstellen, welche Ihre Untersuchungen an Hand von Diffusion-Tensor Imaging im Bereich der Substantia alba durchgeführt haben. So gibt es hier Hinweise auf eine Beeinflussung der FA und der durchschnittlichen Diffusivität, wobei Letztere bei lithiumexponierten PatientInnen signifikant weniger erniedrigt ist, als bei PatientInnen welche nicht mit Lithium behandelt werden (137). Diese Veränderungen bezogen sich dabei auf die Bereiche des Corpus callosum und der periventrikulären Faserverläufe (137). Eine positive Korrelation, jedoch ohne Signifikanz, zwischen FA und Lithiumtherapie konnte im anterioren Schenkel der Capsula interna nachgewiesen werden (138). Eine andere Forschergruppe berichtet in ihrer Studie über generelle reduzierte FA und erhöhte Diffusivität, AD, sowie RD bei betroffenen ProbandInnen (139). Diese Ergebnisse wurden - mit Ausnahme von Lithium - nicht durch die Einnahme von Phasenprophylaktika beeinflusst. Bei den PatientInnen unter Lithiumtherapie konnte hier eine Normalisierung der Diffusionswerte in dem Tractus, welcher Amygdala und die Area subgenualis verbindet, gezeigt werden (139).

Diese eben erwähnte ForscherInnengruppe konnte in einer weiteren Publikation zeigen, dass in einer Kohorte von 70 bipolar affektiv Erkrankten, welche sich in einer gegenwärtigen depressiven Phase befanden, die Dauer der Lithiumtherapie positiv mit der AD in mehreren Bereichen der Substantia alba korrelierte (140). Hierzu zählen unter anderem das Corpus callosum, superiorer und inferiorer Fasciculus longitudinalis sinister, sowie Pars anterior und Pars posterior des Cingulum bilateral (140). Eine erhöhte AD konnte auch bei PatientInnen mit einer weniger aktiven GSK3- β Promoter Genvariante im Vergleich zu bipolaren PatientInnen ohne diese Variante nachgewiesen werden (140). Veränderungen der FA oder RD zeigten sich hier nicht (140). Bezüglich der positiven Korrelation zwischen Dauer der Lithiumtherapie und erhöhter AD (beziehungsweise weniger verminderter AD im Vergleich zu gesunden Kontrollen), konnte die bereits bekannte Forschergruppe ihre Ergebnisse replizieren (141). Bei älteren (Durchschnittsalter 64,5 Jahre) bipolaren Personen (Bipolar-I- und Bipolar-II-Störung) zeigte sich eine erhöhte FA und eine verminderte Anzahl an WMLs, je länger sich die ProbandInnen unter Lithiumtherapie befanden (142). Jedoch waren diese beiden Parameter auch mit einem jüngeren Alter assoziiert (142). In einer jüngst erschienenen Studie zeigen sich erhöhte FA und verminderte RD-Werte im Corpus callosum und der linken anterioren Corona radiata bei ProbandInnen mit einer bestehenden Lithiumtherapie (143).

Abschließend möchte ich erwähnen, dass auch im Bereich des DTI Studien publiziert wurden, welche keine Unterschiede in der Gehirnstruktur durch die Einnahme von Lithium aufzeigen konnten (144,145).

5.1.1.3. Histologie

Nach meiner Recherchetätigkeit sind mir keine Studien, welche histologische Veränderungen durch Lithium im Encephalon untersuchen bekannt. Die Recherche schloss die Datenbanken „MEDLINE“ und „Google Scholar“ ein. Auch die Nutzung der „MeSH“-Funktion in der erstgenannten Datenbank mit den Termen „Autopsy“, „Brain/pathology“, „Bipolar disorders“ und „Lithium“, welche ich verschieden kombiniert habe, blieb ohne Ergebnis.

5.1.1.4. Tabellarische Zusammenfassung

Strukturelle Veränderungen	
▪ Makrostruktur	
Lithium – Longitudinale Studien	▪ (~) SG: Global, PFC
Lithium - Querschnittsstudien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (~/+) SG: Hippocampus, hippocampale Subregionen ▪ (~) SG: Amygdala, Thalamus, Gyrus cinguli (ACC, subgenualer ACC, PCC), linke Insula, OFC ▪ (~) SA: Corpus callosum ▪ (~) außerhalb der ROI: lateraler Temporallappen, Vermis cerebelli
▪ Mikrostruktur	
Lithium - Querschnittsstudien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (~/-) mittlere Diffusivität: Corpus callosum, periventrikuläre Faserverläufe, Tractus zwischen Amygdala-BA25 ▪ (~) FA: Tractus zwischen Amygdala-BA25 ▪ (~) AD: Corpus callosum, Fasciculus longitudinalis superior et inferior sinister, Fasciculus, ACC und PCC bilateral ▪ (~) FA: Corpus callosum, linke anteriore Corona radiata. ▪ (~) RD: Corpus callosum, linke anteriore Corona radiata
▪ Histologie	
Lithium	Keine Daten

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.1.1. (+): Zunahme, (~): Normalisierung, (~/-): Normalisierung bis Abnahme, (-): Abnahme, ACC: Pars anterior Gyrus cinguli, AD: Axiale Diffusivität, BA: Brodmann-Areal, FA: Fraktionale Diffusivität, OFC: Orbitofrontaler Kortex, PCC: Pars posterior Gyrus cinguli, PFC: Präfrontalkortex, RD: Radiale Diffusivität, ROI: Region of interest, SA: Substantia alba, SG: Substantia grisea

5.1.2. Funktionelle Veränderungen

Hier möchte ich die Ergebnisse zur MR-Spektroskopie, der PET und der funktionellen MRT darstellen.

5.1.2.1. MR-Spektroskopie

In diesem Abschnitt möchte ich Studien präsentieren, welche mittels der MR-Spektroskopie Molekülkonzentrationen in verschiedenen Hirnregionen unter dem Einfluss von Lithium untersucht haben.

In einer Studie mit 21 euthymen Bipolar-I-PatientInnen, welche mindestens über drei Jahre kontinuierlich Lithium erhalten haben, zeigte sich im Bereich des Hippocampus kein Unterschied in den Konzentrationen von NAA, Cr und Cho im Vergleich zu 19 Kontrollpersonen (146). Jedoch waren Glutamatkonzentrationen (Glu) im linken Hippocampus erhöht, weiter zeigte sich eine starke Korrelation zwischen den Glutamat- und NAA-Konzentrationen (146). Die Autoren begründen diese Ergebnisse mit dem gegenagierenden Effekt von Lithium zur Pathologie der bipolar affektiven Störungen (146). Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung mit initial medikationsnaiven PatientInnen in einer gegenwärtig depressiven Phase, zeigte sich ebenfalls – hier jedoch in der Region des ACC- ein erhöhtes Glu/Cr-, sowie Glx/Cr-Verhältnis nach einer sechswöchigen Lithiumeinnahme (147). AutorInnen einer Querschnittsstudie konnten diese Ergebnisse nicht replizieren (148). Schließlich vermuteten die AutorInnen einer sechswöchigen Pilotstudie, dass Lithium abhängig von Blutplasmaspiegeln zu einem hippocampalen Abfall (bei einem Lithiumspiegel 0,2 bis 0,49 mmol/L) oder Anstieg ($>0,5$ mmol/L) der Glutamatkonzentrationen führt (149). Dieses Ergebnis war bei bipolar-II-PatientInnen im initial depressivem Zustandsbild zu beobachten (149).

Mittels ^1H -MRS konnte ein erniedrigter intrazellulärer pH-Wert bei Lithium-Respondern gezeigt werden (150). Dieser Zusammenhang scheint aber nicht zu korrelieren, da dies von der selbigen Forschergruppe in früheren Jahren in einer ^{31}P -MRS, ^7Li -MRS und ^1H -MRS kombinierten Studie ausgeschlossen wurde (151). Ein niedriger pH-Wert in bipolaren PatientInnen sei nach Ansicht der Forschergruppe eher assoziiert mit „White-matter-hyperintensities“ (152). Bei der Betrachtung von blutplasmatischen und zentralnervösen Lithiumkonzentrationen wird in einer rezenten Arbeit eine signifikante Korrelation zwischen beiden Messorten in Respondern dargestellt (153). Zur Gewinnung dieser Daten wurden bei PatientInnen, welche sich initial in einem depressiven Zustandsbild befanden, nach einer sechswöchigen Lithiumtherapie zentrale und periphere Konzentrationen im Abstand von einer Stunde ermittelt. Zur spektroskopischen Messung wurde ein Fenster auf medianer Ebene gewählt, welches den größten Teil des Enzephalons abdeckte (153). Weiter korrelierte zusätzlich das Alter der PatientInnen negativ mit den zentralnervösen Lithiumkonzentrationen. Die AutorInnen kamen dabei zur Annahme, dass bei nicht remittierenden PatientInnen der Wirkstoff nicht in ausreichender Menge ins ZNS transportiert werden kann (153). Hierbei könnte Ihrer Ansicht die Funktion der Blut-Hirn Schranke relevant sein (153). Analog zu dieser Studie weisen Daten aus einer frühen spektroskopischen Studie auf eine Korrelation zwischen zentralnervöser Lithiumkonzentration und Remission – nur hier bei PatientInnen mit einer initial manischen Symptomatik – hin (154). Aus einer weiteren Arbeit geht hervor, dass die enzephale Verteilung und Konzentration von Lithium inter- und intrapersonell variiert und weiter mit dem Lithiumspiegel korreliert (103). Hierbei wurde jeweils das gesamte Gehirn analysiert (103). Des Weiteren scheint sich das Lithiumsignal abhängig von der Relaxationszeit biexponentiell zu ändern (155).

Untersuchungen zu Molekülkonzentrationen des Myo-Inositols, das häufigste Stereoisomer des Inositols im Gehirn von Säugern, zeigte sich in der vorher bereits erwähnten prospektiven Studie ein erhöhter Myo-Inositol/Kreatin-Quotient unter Lithiumrespondern im ACC (147). Bei einer anderen prospektive Studie, in welcher 12 bis 18 Jahre alte, depressive PatientInnen im Bereich des lateralen und medialen präfrontalen Kortex (mPFC) untersucht wurden, waren die Ergebnisse zwischen null und 42 Tagen nicht signifikant (156). Ein signifikanter Myo-Inositol-Anstieg zeigte sich aber zwischen der Messung des sieben (akute Lithiumbehandlung) und des 42. Studientages (chronische Lithiumbehandlung) (156). Die Ergebnisse einer weiteren Studie zeigten ebenfalls eine Reduktion der Ins-Konzentration bei pädiatrischen PatientInnen im manischen Zustandsbild nach sieben Tagen (157). Im Rahmen von einer dreimonatigen Studiendauer konnten Konzentrationsanstiege am Endpunkt erhöhte Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei PatientInnen im initial depressiven Zustandsbild unter Lithiumtherapie beobachtet werden (158). AutorInnen einer weiteren Studie dazu berichten über signifikant erniedrigte Myo-Inositol Konzentration im rechten PFC durch eine Lithiumtherapie nach einer und nach vier Wochen bei gegenwärtig depressiven PatientInnen (159). Auch die Depressivität konnte bei den PatientInnen in diesem Zeitraum reduziert werden (159). Die AutorInnen dieser Studie geben jedoch an, dass der Beobachtungszeitraum nicht ausreichte um die (lithiumbedingte) Inositol-Verarmungs-Hypothese zu bekräftigen (159). Nach einer Review aus dem Jahr 2009 sind Forschungsergebnisse zu Veränderungen des Myo-Inositols nach Lithium - und auch nach Valproatgabe - nicht konsistent (160).

Weitere Studien, in denen das NAA mittels ^1H -MRS gemessen wurde, zeigen – im Gegensatz der obig beschriebenen Studie (146)- Konzentrationszunahmen in allen Lappen des Neokortex bei erwachsenen, depressiven PatientInnen (161,162) oder deutlich erniedrigte Konzentrationen im VMPFC bei pädiatrischen, depressiven PatientInnen (163) unter Lithiumtherapie. Im Hippocampus korrelierte der Anstieg der NAA-Konzentration mit der beobachteten antidepressiven Wirkung im sechswöchigen Studienverlauf (149).

5.1.2.2. PET

In diesem Abschnitt möchte ich Veränderungen des Glukosemetabolismus, aber auch des relativen cerebralen Blutflusses (englisch: regional cerebral blood-flow, rCBF) durch eine Lithiumtherapie präsentieren.

Autoren einer Studie, in welcher ProbandInnen ¹⁵O-PET Untersuchungen im euthymen und provoziertem traurigem Zustand durchliefen, berichten von Unterschieden zwischen PatientInnen unter Lithiumtherapie, deren gesunden Zwillingen und den „post-hoc“ Daten einer Valproatgruppe einer vorausgegangenen Untersuchung (164). Bezüglich der ersten Gruppe zeigte sich, dass die Lithiumeinnahme durch ein Ansteigen des rCBF in der Region des rostralen ACC im Vergleich zur Valproatgruppe charakterisiert war (164). Unterschiede zu den gesunden Zwillingen waren im Bereich des mPFC (hier Brodmann Areal 9 und 10) zu beobachten (164).

Bei PatientInnen mit Spielsucht, welche laut den AutorInnen auch ebenfalls im bipolaren Spektrum einzuordnen waren, war nach zehn Wochen der Glukosemetabolismus bei fünf PatientInnen unter Lithiumtherapie im OFC, sowie im posteriorem Gyrus cinguli signifikant erhöht – beziehungsweise im DLPFC normalisiert (165). Die Vergleichsgruppen stellten hier eine erkrankte Placebo-, sowie eine gesunde Kontrollgruppe dar. Zwar zeigte sich ebenfalls in der initialen Bildgebung aller PatientInnen im Vergleich zu gesunden Personen eine metabolische Erhöhung im OFC, jedoch war diese in der Lithiumgruppe anschließend noch stärker vorhanden (165). In einer weiteren Studie zu potentiellen Auswirkungen auf die Basalganglien von den teilweise selbigen AutorInnen und mit annähernd identischem Design, konnte lediglich neben Veränderungen durch die bipolar affektive Störung, beziehungsweise durch die Spielsucht, ein subsignifikanter Trend zu einem erhöhtem Glukosemetabolismus im ventralen Nucleus caudatus identifiziert werden (166). In einer jüngeren Studie wird über eine reduzierte Glukoseaufnahme im Hippocampus und im Cerebellum bei älteren Erwachsenen mit milder kognitiver Einschränkung und ohne Erkrankung im bipolaren Spektrum unter vierjähriger niedrig-dosierter (0,25 – 0,5 mmol/l) Lithiumeinnahme berichtet (167). Dieses Ergebnis blieb in der Placebogruppe aus (167).

5.1.2.3. Funktionelle MRT

Studien, welche Auswirkungen auf die fMRT-Bildgebung durch Lithium untersuchen, haben nach meiner Recherche fast ausschließlich keine Unterschiede diesbezüglich darlegen können.

Eine Forschergruppe zeigte in Ihrer Untersuchung, dass Unterschiede zwischen lithiumfreien und lithiumtherapierten PatientInnen im Bereich des VLPFC vorhanden waren. Die Studienergebnisse veränderten sich insgesamt bei Vernachlässigen der Daten letzterer PatientInnengruppe in einer anschließenden zweiten Auswertung jedoch nicht (168). Im Gegensatz dazu wurde in einer anderen Studie die erhöhte cerebelläre Aktivierung bei „Go/No-Go“-Aufgaben mit der Lithiumeinnahme assoziiert (169). Untersuchungsergebnisse bei pädiatrischen PatientInnen zum Ruhezustand und zur Konnektivität (170) oder zur emotionalen Verarbeitung von neutralen Gesichtern im Bereich der Amygdala (171) waren durch Lithium nicht verändert. Aktuell liegt ein Studienprotokoll des „Oxford Lithium Trials“ vor. Hierbei handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Studie, in welcher unter anderem einmalig fMRT-Schnittbilder von ProbandInnen angefertigt werden sollen. Diese Studie befindet sich derzeit in der Rekrutierungsphase, wobei über insgesamt drei Jahre Daten von insgesamt 40 ProbandInnen gesammelt werden sollen (172).

5.1.2.4. Tabellarische Zusammenfassung

Funktionelle Veränderungen	
▪ MR-Spektroskopie	
Lithium – Longitudinale Studien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (~) Glu/Cr und Glx/Cr bei Depression: ACC ▪ (~) MI/Cr bei Depression: ACC ▪ (-) MI bei Depression: rechter PFC ▪ (+) NAA bei Depression: Hippocampus, Neokortex ▪ (-) NAA bei (pädiatrischer) Depression: VMPFC
Lithium - Querschnittsstudien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (~) NAA, Cr, Cho bei Depression: Hippocampus ▪ (+) Glu bei Depression: Hippocampus, bei Spiegeln über 0,5 mmol/L ▪ Korrelation zwischen zentralnervösen und blutplasmatischen Lithiumspiegel ▪ Zentralnervöse Verteilungsmuster korrelieren mit dem Lithiumspiegel im Blutplasma
Lithium - Review	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (Ø) MI (Studien bis zum Jahr 2009)
▪ PET	
Lithium – Longitudinale Studien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) Glukosemetabolismus: OFC, PCC ▪ (~) Glukosemetabolismus: DLPFC
Lithium - Querschnittsstudien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) rCBF bei transienter Trauer: ACC
▪ Funktionelle MRT	
Lithium - Querschnittsstudien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) Aktivität bei Manie: VLPFC, Cerebellum

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.1.2. (+): Zunahme, (-): Normalisierung, (Ø): Keine Korrelation, (-): Abnahme, ACC: Pars anterior Gyrus cinguli, Cho: Cholin, Cr: Kreatin, DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex, Glu/Cr: Glutamat zu Kreatin Verhältnis, Glx/Cr: Glutamat+Glutamin zu Kreatin Verhältnis, MI: Myo-Inositol, MI/Cr: Myo-Inositol zu Kreatin Verhältnis, NAA: N-Acetyl-Aspartat, OFC: Orbitofrontaler Kortex, PFC: Präfrontalkortex, VLPFC: Ventrolateraler Präfrontalkortex

5.2. Antiepileptische Phasenprophylaktika

Hier sollen die strukturellen und funktionellen Veränderungen durch die Wirkstoffe Valproat, Lamotrigin und (Oxa-) Carbamazepin dargestellt werden.

5.2.1. Strukturelle Veränderungen

Auch wenn der Fokus in der Forschung bezüglich den Zusammenhängen zwischen Gehirnstruktur und Phasenprophylaktika auf die Lithiumsalze gesetzt wird, gibt es einige Ergebnisse hinsichtlich Antiepileptika. Diese (subjektive) Feststellung ergibt sich aus meiner Recherchetätigkeit und steht ebenso im Einklang mit Reviewarbeiten (3,108).

5.2.1.1. Makrostruktur

Bei Untersuchungen zum linken ACC und zum linken posterioren Gyrus cinguli (PCC) waren die Volumina in beiden Bereichen in einer „Valproat“- und in einer „Valproat und Quetiapin“-Gruppe, sowie bei gesunden Kontrollpersonen im Vergleich zu unbehandelten PatientInnen vergrößert (173). Hierbei Bezog sich das Volumen auf die graue und weiße Substanz beider Regionen. Weiter ergab sich ein Trend in Richtung vergrößerter ACC in der „Valproat plus Quetiapin“-Gruppe verglichen mit der „Valproat“-Gruppe, jedoch ohne Signifikanz (173). Eine andere Forschergruppe berichtete in Ihrer Studie über gleichsame Volumenzunahme der Amygdala in einer „Valproat“-, als auch in einer „Lithium“-Gruppe (123). Diese Volumina waren trendweise größer als in der gesunden Kontrollgruppe ($p=0,051$).

Unbehandelte PatientInnen, welche sich zum Zeitpunkt der Bildgebung mehrheitlich in einer depressiven Phase befanden, zeigten in Kontrast zu den medikamentös behandelten PatientInnen ein reduziertes Amygalavolumen (123). Bei jenen PatientInnen, welche sich unter einer Valproattherapie befanden, war galt dies nur trendweise im Bereich der rechten Amygdala (123). Bei pädiatrischen PatientInnen war festzustellen, dass die frühere Exposition mit Valproat und/oder Lithium mit einem größeren Volumen der Area subcallosa als bei PatientInnen ohne frühere Exposition und bei gesunden Kontrollen assoziiert war (174). Eine weitere pädiatrische Studie weist auf ähnliche Veränderungen durch Stimmungsstabilisierer hin. So war bei acht von 51 PatientInnen, welche ein Phasenprophylaktikum einnahmen, die graue Substanz der rechten Area subcallosa vergrößert (175). Jedoch geht aus dieser Studie nicht hervor, ob es sich bei der Medikation ausschließlich, wie in einer Review angenommen (108), um antiepileptischen Phasenprophylaktika handelt. Im Rahmen einer prospektiven Studie, in welcher 19 von 58 PatientInnen Antiepileptika einnahmen, wurde eine Antikonvulsiva-assoziierte Zunahme des medialen präfrontalen Gyrus (BA 9, einem Teil des DLPFC entsprechend) und des rechten Cerebellums festgestellt (176). Effekte durch Lithium blieben hier in einer zweiten Kohorte aus. Die mittlere Dauer bis zum Wiederholen der Bildgebung betrug elf Monate und belief sich maximal auf 34 Monate (176).

Insgesamt wurden jedoch mehrheitlich keine makrostrukturellen Auswirkungen der Gehirnstruktur durch antiepileptische Stimmungsstabilisierer nachgewiesen (3,108). Diese Tatsache ist vor allem durch Studien belegt, welche die Auswirkungen von Lithium und Antiepileptika an Hand von Subgruppen integriert untersuchten. So beschrieben Autoren einer bereits erwähnten achtwöchigen prospektiven Studie (siehe Kapitel 5.1.1.1.) eine hippocampale Volumenzunahme durch Lithium, jedoch nicht durch Valproat oder Lamotrigin (112). Auch bei der Betrachtung der globalen grauen Masse, blieb ein Volumenzuwachs durch Valproat im Gegensatz zu Lithium – unabhängig von einer klinischen Besserung – aus (112). In einer weiteren Studie wird das gleiche Verhalten von Lithium (Zunahme der SG) und Antikonvulsiva (keine Zunahme der SG) bezogen auf den subgenualen ACC beschrieben (130). Auch bei longitudinalen Beobachtungen über 12 Wochen bei Adoleszenten in nicht gänzlich ausgeprägter bipolarer Symptomatik, jedoch mit familiärer Belastung seitens der Eltern, blieben Veränderungen im Volumen der kortikalen Masse und der Amygdala unter Valproateinnahme aus (177).

5.2.1.2. Mikrostruktur

Bei einer Untersuchung von 31 bipolaren PatientInnen, bei denen jeweils die gesamte Substantia alba des Gehirns analysiert wurde, war bei jenen PatientInnen welche antiepileptische Stimmungsstabilisierer zu diesem Zeitpunkt einnahmen die FA in mehreren Nervenfaserbahnen vermindert (178). Die betroffenen Bahnen waren hierbei die linke Radiatio optica, sowie die rechte Radiatio anterothalamica. Diese Veränderungen blieben bei PatientInnen ohne antiepileptische Medikation aus. Die Autoren folgerten hieraus einen – im Sinne einer Normalisierung - positiven Effekt der Antikonvulsiva auf die Gehirnstruktur, da bei den PatientInnen ohne dieser Medikation eine unnatürlich erhöhte FA festgestellt wurde (178). Dennoch gibt es eine Vielzahl an Studien die über fehlende Veränderungen in der Mikrostruktur durch Antikonvulsiva berichten (3,179-181). Des Weiteren wurden im Rahmen von anderen Studien die Medikamenteneinnahme dokumentiert, jedoch anschließend nicht in der statistischen Analyse als einen möglichen Confounder herangezogen (182,183).

5.2.1.3. Tabellarische Zusammenfassung

Strukturelle Veränderungen	
▪ Makrostruktur	
Valproat	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (~) SG/SA: linker ACC, linker PCC ▪ (~) Amygdala ▪ (+) Area subcallosa
Antikonvulsiva	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) BA 9 (entspricht einem Teil des DLPFC) ▪ (+) rechtes Cerebellum
▪ Mikrostruktur	
Antikonvulsiva	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (~) FA: linke Radiatio optica und rechte Radiatio anterothalamica

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.2.1. (+): Zunahme, (~): Normalisierung, ACC: Pars anterior Gyrus cinguli, BA: Brodmann-Areal, DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex, FA: Fraktionale Diffusivität, PCC: Pars posterior Gyrus cinguli, PFC: Präfrontalkortex, SA: Substantia alba, SG: Substantia grisea

5.2.2. Funktionelle Veränderungen

Wie auch schon bei der Beschreibung der funktionellen Veränderungen durch den Wirkstoff Lithium sollen hier die Veränderungen durch antiepileptische Phasenprophylaktika in der MR-Spektroskopie, der PET und der funktionellen MRT beschrieben werden.

5.2.2.1. MR-Spektroskopie

Signifikante Veränderungen in den molekularen Konzentrationsverhältnissen durch Valproat konnten mehrfach demonstriert werden. Bei unbehandelten PatientInnen waren das NAA/Cr- und das NAA/Cho-Verhältnis im Vergleich zu PatientInnen unter Valproattherapie im Hippocampus erniedrigt (184). Im Rahmen der post-hoc Analyse war in dieser Untersuchung auffällig, dass bei einer weiteren PatientInnengruppe („Valproat plus Quetiapin-Kombinationstherapie“), das NAA/Cho –Verhältnis noch stärker erhöht war (184). Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse dahingehend, dass Valproat, und insbesondere Valproat in Kombination mit Quetiapin, neuroprotektive Eigenschaften aufweist (184). Die absolute Veränderung von NAA Konzentrationen durch Valproat konnte bei longitudinaler Betrachtung (zweifache Bildgebung im Abstand von ein bis fünf Monaten bei einer kleinen Kohorte von 9 PatientInnen) trotz deutlichen klinischen Ansprechens jedoch nicht bestätigt werden (185). Ebenfalls blieben weitere Konzentrationsmessungen - namentlich Cho, Cr, Glx und MI – an mehreren Lokalisationen im Diencephalon ohne signifikante Veränderung (185).

Hinsichtlich der MI-Konzentrationen unterstreicht eine Review aus dem Jahre 2009, dass eine Veränderung durch Valproat (und auch Lithium) unwahrscheinlich sei (160). Der selbige Hauptautor veröffentlichte zu diesem Thema ebenfalls eine eigene Studie mit konvergentem Ergebnis (162).

Im Rahmen einer Studie, welche die Auswirkungen von Valproat auf Glutamat- und Glutamat-plus-Glutaminkonzentrationen in präfrontalen Regionen bei gegenwärtig manischen AdolescentInnen untersuchten, konnte festgestellt werden, dass besonders jene PatientInnen mit einem initial erniedrigtem Glx-Spiegel im linken VLPFC von einer Therapie mit Valproat profitierten. In diesem präfrontalen Bereich korrelierte die Glu-Endkonzentration mit der Endkonzentration des Valproats (186).

Es sind wenige Studien vorhanden, welche die Veränderungen durch Lamotrigin in der Spektroskopie untersuchen. Hier zeigen die Ergebnisse einer jungen longitudinalen Studie, dass eine 12-wöchige Einnahme von Lamotrigin bei bipolarer Depression mit einer Normalisierung der NAA-Konzentration im ACC assoziiert ist (187). Diese war im Vergleich zu Gesunden initial signifikant erniedrigt (187). Weiter ist die Remission von Symptomen unter Lamotrigin mit einer niedrigeren post-therapeutischen Glutamin-Konzentration im ACC/mPFC assoziiert (188).

5.2.2.2. PET

In diesem Kapitel möchte ich Studien zum Wirkstoff Valproat vorstellen. Repräsentative Kohorten zur Beschreibung von Veränderungen durch andere antiepileptische Phasenprophylaktika in der PE-Tomographie waren für mich nicht erfassbar.

Unterschiede zwischen der Lithium- und Valproateinnahme zeigten sich dahingehend, dass die Einnahme von Valproat durch eine Verminderung des rCBF im rostralen ACC (BA 24a), sowie im DLPFC (im Vergleich zur Lithiumeinnahme) charakterisiert war (164). Neben diesen Unterschieden zeigten sich auch gleichartige Aktivitätsmuster bei Betrachtung aller PatientInnen in der Bildgebung. Insgesamt wurden diese Ergebnisse aber nicht gegen eine gesunde Kontrollgruppe oder gegen eine intraindividuelle Initialbildgebung getestet. Die zerebrale Aktivität wurde hierbei unmittelbar nach der Induktion eines transienten Trauerzustandes mittels ^{15}O -H₂O-PET festgehalten (164). Eine andere Forschergruppe konnten Hinweise erbringen, dass Valproat dämpfend auf den striatalen Dopaminhaushalt (hier mittels [^{18}F]6-fluoro-1-dopa ([^{18}F]DOPA)) gemessen) bei PatientInnen in gegenwärtig manischer Episode wirkt (189). Es kam auch klinisch zu einer deutlichen Reduktion der manischen Symptomatik. Auffällig war, dass es sich hierbei nicht um eine Reduktion der Hyperaktivität, sondern eher um die Reduktion der physiologischen Aktivität dopaminerger Bahnen im Striatum handle, welche initial im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nicht signifikant verändert war (189).

Letztlich sind Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von Valproat auf Serotoninrezeptoren bekannt. In einer Studie war die Reduktion der manischen Symptomatik nicht auf die Änderung der Konzentration und/oder des Bindungsverhaltens der 5-HT(2)-Rezeptoren zurückzuführen, dieser (vermutete) Effekt blieb im Untersuchungszeitraum aus (190). Der 5-HT(1A)-Rezeptor scheint bei euthymen bipolaren PatientInnen unter Lithium- und/oder Valproattherapie nicht im Bindungsverhalten verändert zu sein (im Vergleich zu gesunden Kontrollen) (191). Betrachtet man dies vor dem Hintergrund, dass bei unbehandelten, depressiven PatientInnen mit einer bipolar affektiven Störung das Bindungsverhalten dieses Rezeptors vermindert ist (192), könnte jedoch unter Integration beider Studienergebnisse eine pharmakologische Dynamik durch Valproat vermutet werden.

5.2.2.3. Funktionelle MRT

Insbesondere sind hier kongruente Ergebnisse aus longitudinalen Studien zum Wirkstoff Lamotrigin bekannt: In einer pädiatrischen Kohorte konnte über die Dauer von 14 Wochen festgestellt werden, dass ein klinisches Ansprechen auf Lamotrigin in einer depressiven Phase mit einer Steigerung der Aktivität im mPFC, prägenualen, subgenualen und posterioren Gyrus cinguli, als auch in den inferioren frontalen Gyri assoziiert war. Weiter war in der „follow-up“ Untersuchung zur Verhaltensinhibition die präfrontale und temporale Aktivität stärker erhöht, sowie im rechten Putamen und im bilateralen Thalamus stärker erniedrigt im Vergleich zu gesunden Kontrollen (193). Bei acht adoleszenten PatientInnen im depressiven Zustandsbild korrelierte nach acht Wochen die Reduktion der Aktivität im Bereich der Amygdala mit der Reduktion der Depressivität bei negativen emotionalen Stimuli (194). Es sei hierbei jedoch auf eine fehlende Kontrollgruppe und die kleine Kohortengröße hingewiesen (194).

Andere Studien der gleichen Forschergruppe zeigten, dass Lamotrigin die initiale Hyperaktivierung in exekutiv-regulatorischen (DLPFC) und emotionsregulatorischen Arealen (VMPFC) bei pädiatrischen PatientInnen im Rahmen von emotionalen Stimuli (eng. „affektive color matching tasks“) reduziert. Weiter war die Verbesserung der manischen Symptomatik mit einer verminderten Aktivität des VMPFC und des DLPFC assoziiert (195). Nach 14-wöchiger Monotherapie mit Lamotrigin war bei 13 initial hypomanischen PatientInnen eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen überaktive Amygdala im Rahmen von Testungen zur emotionalen Regulation zu beobachten. Diese Überaktivität war jedoch auch nach Normalisierung des psychiatrischen Zustandsbildes weiterhin vorhanden (196).

Korrelierende Veränderungen zwischen Verbesserung der Symptomatik und Aktivitätsmustern über die Zeit waren im Bereich des VLPFC (Steigerung) und der rechten Amygdala (Reduktion) auffällig (196). Bei Untersuchungen mit stabilen erwachsenen PatientInnenkohorten waren nach zwölfwöchiger Lamotrigineinnahme insgesamt normalisierende Aktivitätsmuster in der funktionellen Bildgebung zu beobachten. Bei emotionalen Stimuli im negativen Skalenbereich (eng. „sad affect recognition task“) war hier zum Ende der Beobachtungsdauer die Aktivität temporal erniedrigt und präfrontal erhöht. Diese Beobachtungen zeigten jedoch keine Korrelation zum klinischen Bild der PatientInnen (197). Eine weitere Studie konnte demonstrieren, dass euthyme PatientInnen bei Testungen zum Arbeitsgedächtnis ebenfalls nach zwölfwöchiger Lamotrigintherapie eine erhöhte Aktivität im mPFC und im Cingulum zeigen. Des Weiteren war hier bei Stimuli im aggressiven Affektbereich (eng. „angry affect recognition task“) eine erhöhte Aktivität im rechten Gyrus frontalis, sowie im Thalamus vorhanden (198). Eine gesunde Kontrollgruppe wurde in diese Studie nicht berücksichtigt (198).

Im Zuge meiner Recherche ließ sich für dieses Kapitel eine Studie zum Wirkstoff Carbamazepin ausmachen. Hierbei wurden 11 adoleszente PatientInnen in einer gegenwärtig manischen Episode innerhalb von acht Wochen mit einem „Retardpräparat“ behandelt (199). Unter Testung der Konzentrationsausdauer fiel am Endpunkt auf, dass die Wirkstoffeinnahme signifikant mit einer erhöhten Aktivität im Brodmann-Areal 10 (rostraler PFC) assoziiert war, die Reaktionszeit während der Testung verlängerte sich jedoch in der PatientInnenkohorte (199). Eine diesbezügliche Korrelation zwischen der Reduktion der manischen Symptomatik – welche sich als deutlich signifikant darstellte – und der Aktivitätssteigerung im rostralen PFC war nicht gegeben. Die Aktivität der linken Amygdala zeigte bei den PatientInnen ein sich normalisierendes Muster, bezogen auf gesunde Kontrollen. Schließlich konnten die Autoren die beschriebenen Effekte nicht sicher einem pharmakologischen Wirkmechanismus zuordnen (199).

Schließlich sind mehrere sechswöchige Studien einer (oben bereits erwähnten) Forschergruppe zur zerebralen Aktivitätsänderung unter Valproateinnahme bei pädiatrischen PatientInnen bekannt. In einem Parallelarm wurde hierbei jeweils randomisiert eine „Risperidongruppe“ beobachtet (siehe Kapitel 5.3.2.3.) In einer ebendieser Studien wurde die Änderung der Reaktionsinhibition unter Valproattherapie untersucht (200). War hier die Sensitivität zur Diskrimination bei sogenannten Go/No-Go Tasks vor der Wirkstoffaufnahme noch schwächer ausgeprägt als bei Gesunden, so zeigten sich in der „Follow-up“-Testung normalisierende Ergebnisse bei beiden PatientInnengruppen. Auch der Effekt auf die manische Symptomatik war signifikant. Bezüglich der fMRT-Bildgebung war über die Dauer der Studie eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen linken subgenualem ACC und der linken Insula in der Valproatgruppe zu vernehmen (200). Weiter ist die präfrontale und temporale Aktivität durch Valproat im Rahmen emotionaler Prozesse beeinflussbar (201). Dabei gaben die Autoren an, dass eine initial erhöhte Aktivität der linken Amygdala unter positiven emotionalen Bedingungen während der Testung einen Marker für ein schwaches Ansprechen auf die antimanische Therapie darstelle (201). Bei Betrachtung des Arbeitsgedächtnisses in Kombination mit emotionalen Stimuli scheint Valproat bei manischer Symptomatik eine Erhöhung der Aktivität in fronto-temporalen Netzwerken zu triggern (202). Dies steht jedoch nicht positiv im Zusammenhang mit Reaktionszeit und Genauigkeit des Arbeitsgedächtnisses (202). Von einer anderen Forschergruppe sind Ergebnisse aus einer Studie zur Valproattherapie mit subsyndromalen AdolescentInnen von Eltern mit gesicherter bipolar affektiver Störung bekannt. Hierbei zeigte sich, dass nach zwölfwöchiger Therapiedauer (unter Testung der emotionalen Prozessierung) die Reduktion der Aktivität im DLPFC mit einer Reduktion der depressiven Symptomatik assoziiert war (177).

5.2.2.4. Tabellarische Zusammenfassung

Funktionelle Veränderungen	
▪ MR-Spektroskopie	
Valproat	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) NAA/Cho-Verhältnis bei Manie: Hippocampus ▪ (Ø) NAA-Konzentration bei Manie: Diencephalon ▪ (Ø) MI ▪ (+) Glu bei Manie: linker VLPFC
Lamotrigin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) NAA bei Depression: ACC ▪ (-) Glutamin bei Depression: ACC/ mPFC
▪ PET	
Valproat	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (-) rCBF bei Euthymie: rostraler ACC, DLPFC ▪ (-) Dopaminhaushalt bei Manie: Striatum
▪ Funktionelle MRT	
Valproat	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) Konnektivität bei Manie: linker subgenualer ACC und linke Insula ▪ Änderung präfrontaler und temporaler Aktivitätsmuster bei Manie ▪ (-) Aktivität bei Depression: DLPFC
Lamotrigin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) Aktivität bei Depression: VLPFC, inferiore-frontale Gyri ▪ (fraglich -) Aktivität bei Depression: Amygdala ▪ (+) Aktivität bei Manie: mPFC, inferiorer PFC, subgenualer, pregenualer und posteriorer Gyrus cinguli, VLPFC ▪ (-) Aktivität bei Manie: DLPFC, VMPFC, Amygdala ▪ (+) Aktivität bei Euthymie: PFC, Gyrus cinguli, Thalamus ▪ (-) Aktivität bei Euthymie: temporaler Kortex
Carbamazepin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (fragliche +) Aktivität bei Manie: rPFC ▪ (fragliche ~) Aktivität bei Manie: Amygdala

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.2.2. (+): Zunahme, (-): Normalisierung, (Ø): Keine Korrelation, (-): Abnahme, ACC: Pars anterior Gyrus cinguli, DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex, Glu: Glutamat, MI: Myo-Inositol, NAA: N-Acetyl-Aspartat, NAA/Cho: N-Acetyl-Aspartat zu Cholin Verhältnis, PFC: Präfrontalkortex, mPFC: medialer Präfrontalkortex, VLPFC: Ventrolateraler Präfrontalkortex, VMPFC: Ventromedialer Präfrontalkortex

5.3. Antipsychotika (Neuroleptika)

Die Datenmenge zu den Zusammenhängen zwischen der Einnahme von Antipsychotika und der Gehirnstruktur - beziehungsweise der Neurofunktionalität - im Rahmen der bipolar affektiven Störung, ist ungleich zu Gunsten der funktionellen MRT verteilt (108,203).

5.3.1. Strukturelle Veränderungen

Hier sollen analog zu den oben beschriebenen Phasenprophylaktika die Ergebnisse zur Makro- als auch Mikrostruktur dargestellt werden.

5.3.1.1. Makrostruktur

In einer longitudinalen Studie konnte ein Massezuwachs der SG im linken mPFC beobachtet werden, was mit der Einnahme von atypischen Neuroleptika assoziiert war (176). Meta-analytisch konnte festgestellt werden, dass unter Antipsychotikaeinnahme das globale Volumen der SG und der rechten Amygdala reduziert ist. Dies wurde von den Autoren dahingehend interpretiert, dass die Antipsychotikaeinnahme ein Indiz für einen schwereren Krankheitsverlauf sei (204). Andere Studien zeigten, dass Zusammenhänge zwischen der Makrostruktur der SG und Antipsychotika bei den bipolar affektiven Störungen nicht gegeben sind (46,125,205,206).

Risperidon ist mit größeren bilateralen Volumen der SA im temporalen Lappen assoziiert. Dieses Ergebnis war bei einer Kohorte von 125 PatientInnen im bipolaren Spektrum signifikant (207).

5.3.1.2. Mikrostruktur

Eine ansprechende Anzahl an Untersuchungen hat die Auswirkungen von Antipsychotika auf die Bildgebung im Rahmen des DTI zum Thema, jedoch mehrheitlich bei PatientInnen mit Erkrankungen des schizophrenen Spektrums (179). Durch eine Reviewarbeit (2011) konnte dargestellt werden, dass 80 Prozent (32 von 40 Studien) der erhobenen Daten aus Studien keine Veränderung der Mikrostruktur durch Antipsychotika in der FA und der „mean diffusivity“ (MD) zeigen (208). Es sei hierbei darauf hingewiesen, dass sich lediglich acht Studien auf die bipolar affektive Störung beziehen. Die AutorInnen sind weiter der Auffassung, dass ein Fehlen von longitudinalen Daten in dieser Thematik vordergründig für die nicht vorhandene Evidenz sei (208). Auch fehlende gegenwärtige Studien, welche sich zum Ziel gesetzt haben genau diese möglichen Zusammenhänge zu untersuchen, führen zu einer mangelhaften Datenlage. Teilweise werden Antipsychotika nicht als mögliche „Confounder“ innerhalb einer Kohorte berücksichtigt (181,209).

5.3.2. Funktionelle Veränderungen

Hier sollen - analog zu den oben beschriebenen Phasenprophylaktika - die Ergebnisse in der MR-Spektroskopie, der PET und der funktionellen MRT dargestellt werden.

5.3.2.1. MR Spektroskopie

Neurochemische Effekte durch den Wirkstoff Quetiapin konnten nachgewiesen werden. Zwar zeigten sich im Beobachtungszeitraum einer achtwöchigen Studie mit PatientInnen in einer gegenwärtig manischen Episode keine signifikanten Unterschiede in den präfrontalen NAA-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Kontrollen, jedoch konnten bestimmte lokale Konzentrationsabweichungen bei remittierenden PatientInnen nach Quetiapingabe (14 von 32 PatientInnen) beschrieben werden. So zeigten diese PatientInnen initial eine höhere NAA-Konzentration im rechten VLPFC, als auch insgesamt ähnliche Muster der NAA-Konzentrationen in präfrontalen Bereichen. Auffällig waren auch die erniedrigten NAA-Konzentrationen nach acht Wochen im Bereich des ACC im Vergleich zu „non-remitters“ (210). Letzteres veranlasste die AutorInnen lokal ungleiche Effekte von Quetiapin auf den neuronalen Metabolismus zu vermuten (210). Bei gegenwärtig depressiven, bipolaren PatientInnen (Durchschnittsalter 15,6 Jahre) wurde im ebenfalls achtwöchigen Versuch Quetiapin gegen ein Placebo getestet. Hierbei war zu beobachten, dass bei remittierenden PatientInnen die Myo-Inositol-Konzentration im ACC am Endpunkt der Studie signifikant erniedrigt war. Dieser Effekt war jedoch auch bei jenen PatientInnen zu beobachten, welche unter Placeboeinnahme remittierten (211). Die AutorInnen folgerten, dass diese Konzentrationsänderung eher durch die Änderung des Krankheitszustandes bedingt sei, als durch den Wirkstoff Quetiapin. NAA-Konzentrationen im Bereich des ACC, sowie des DLPFC blieben im Vergleich zur Placebogruppe unverändert (211).

Weitere Ergebnisse sind zum Wirkstoff Olanzapin recherchierbar. In einem vierwöchigen Studienverlauf zeigten remittierende PatientInnen, initial im manischen Zustandsbild, einen größeren Anstieg der NAA-Konzentration im VMPFC als Nicht-Remittierende (212). Als weiteres Ergebnis war in der initialen Bildgebung die Cholin-Konzentration im VMPFC bei Remittierenden erhöht, was nach den AutorInnen als Indikator für eine wirkungsvolle antimanische Therapie durch Olanzapin gelten könne. Schließlich konnte beobachtet werden, dass bei allen PatientInnen die Cholin-Konzentrationen in präfrontalen Arealen zwischen dem ersten und dem siebten Tag anstieg (212).

Im Rahmen einer pädiatrischen Studie konnten Ergebnisse zum ACC dargestellt werden, in welchen PatientInnen unter einer Therapie mit Risperidon ein unauffälliges Glx/Cr-Verhältnis im Vergleich zu unbehandelten PatientInnen im gegenwärtig manischen Zustandsbild aufzeigten (213). Bei Letzteren war das Verhältnis erniedrigt. Diese Beobachtungen seien bereits aus Studien mit PatientInnen im schizophrenen Zustandsbild bekannt. Abschließend geben die AutorInnen an, sich jedoch den verschiedenen Limitationen (Querschnittsdesign, keine absoluten Konzentrationswerte) dieser Untersuchung bewusst zu sein (213).

5.3.2.2. PET

Im Rahmen meiner Recherche konnte ich keine Studien identifizieren, welche die Veränderungen von Antipsychotika auf die Positron-Emissions-Tomographie bei bipolar affektiver Störung untersucht haben. Die hierbei verwendete Suchbegriffskombinationen lauteten „PET“/“FDG-PET“/“Positron“/“Glucose“, „bipolar disorder“/“bipolar“, „Antipsychotics“ oder einzelne Wirkstoffe, wie zum Beispiel „Quetiapine“. Die Datenbanken „PubMed“, als auch „Google Scholar“ dabei herangezogen.

5.3.2.3. Funktionelle MRT

Bezüglich den Antipsychotika ist eine Querschnittsstudie bekannt, in welcher sich normalisierende Aktivitätsmuster unter antipsychotischer Therapie bei kognitiven Aufgaben im Hippocampus zeigten (214). In einer pädiatrischen Studie war die Antipsychotikagabe mit einer erhöhten Aktivität im rechten ACC und im rechten Precuneus –ein Areal des Neokortex - unter Testung der Reaktionsinhibition (sogenannte „Go/No-Go-Tasks“) assoziiert (169). Auffällig war hier die hohe Komorbiditätsrate mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) von 81% bei den 26 bipolaren PatientInnen (169). Lediglich eine Studie ist zur Belohnungsverarbeitung bekannt. Hierbei konnte eine Korrelation zwischen Chlorpromazin-Äquivalenten und einer Unterdrückung der belohnungsassoziierten, striatalen Aktivität durch Antipsychotika in einem „desire-related dilemma“-Paradigma beobachtet werden (215).

Wie in Kapitel 5.2.2.3. bereits erwähnt, sind mehrere Ergebnisse einer Forschergruppe aus sechswöchigen Studien zu den Wirkstoffen Valproat und Risperidon bei pädiatrischen, gegenwärtig manischen PatientInnen bekannt, wobei hier nun die Zusammenhänge zwischen den Änderungen in der Bildgebung und dem „Risperidonarm“ beschrieben werden sollen. Bei Betrachtung des Arbeitsgedächtnisses unter emotionalen Stimuli konnte dargestellt werden, dass unter einer Risperidontherapie die Aktivierung des linken subgenualen ACC und des linken Striatum bei negativem Affektbereich stärker erhöht war, als in der „Valproatgruppe“ (202). Weiter konnte nach sechs Wochen festgestellt werden, dass die Änderung der Aktivität über die Zeit im linken ventralen Striatum relativ betrachtet ebenfalls größer unter Risperidontherapie gewesen ist. Die AutorInnen interpretierten hierbei, dass letztere Beobachtung durch den D₂-Rezeptorreichtum im ventralen Striatum erklärbar sei (202). Wie schon bereits erwähnt stehen die Ergebnisse dieser Studie jedoch nicht im positiven Zusammenhang mit den kognitiven Leistungen (202). Bei Testungen zur Emotionsverarbeitung wurde eine Risperidontherapie mit spezifischen präfrontalen Aktivitätsmustern assoziiert, welche sich abhängig von emotionalen Reizen unterschieden (201). Eine erhöhte basale Aktivität scheint hierbei ein möglicher Biomarker für einen geringen therapeutischen Effekt zu sein, als auch umgekehrt (201). Von der Forschergruppe konnte auch gezeigt werden, dass es in der „Risperidongruppe“ zu einer Erhöhung der funktionellen Konnektivität zwischen der linken und rechten Insula bei gegenwärtig manischen PatientInnen kam, verglichen mit gesunden Kontrollen (200). Wie schon in Kapitel 5.2.2.3. beschrieben, zeigten hier die PatientInnen im Rahmen der Testungen zur Reaktionsinhibition am Endpunkt der Studie normalisierende Ergebnisse im Vergleich zu gesunden Kontrollen und einen Rückgang der manischen Symptomatik (200). Schließlich konnte dargestellt werden, dass der Grad der funktionalen Integration der Amygdala im frontolimbischen Netzwerk im Rahmen der Emotionsregulation proportional mit dem Ansprechen auf eine psychopharmakologische Therapie (in dieser Untersuchung Risperidon, Valproat oder Lamotrigin betreffend) zu korrelieren scheint. Die Aktivitätsmuster waren bei respondierenden PatientInnen insgesamt normalisierend (216).

In einer vierwöchigen, placebo-kontrollierten Studie wurden die Effekte von Ziprasidon bei adolescenten PatientInnen im initial manischem Zustandsbild auf die anhaltende Aufmerksamkeit, als auch neurofunktional auf die BA 10, 11, 47 (rPFC, OPFC und Anteile des VLPFC) und die Amygdala untersucht. Verglichen zum „Placebogruppe“, war die Ziprasidoneinnahme mit einer höheren Steigerung der Aktivität in den rechten BA 11 und 47 assoziiert. Bei psychopharmakologisch respondierenden PatientInnen korrelierte der Grad der Verbesserung der manischen Symptomatik negativ mit der initialen Aktivität im rechten BA 47 (217).

In Rahmen einer achtwöchigen Studie zum Wirkstoff Quetiapin wurde bei 19 erwachsenen PatientInnen im initial manischem Zustandsbild ebenfalls die anhaltende Aufmerksamkeit, jedoch in Kombination mit emotionalen Stimuli unter neurofunktionaler Bildgebung getestet (218). Am Startpunkt der Studie konnten keine Unterschiede zwischen PatientInnen und gesunden Kontrollen im neuronalen Aktivitätsmustern festgestellt werden. In den Ergebnissen zeigte sich jedoch eine signifikante Assoziation zwischen Rückgang der manischen Symptomatik und erhöhter Aktivität im rechten OFC im negativ-affektiven Skalenbereich. Die AutorInnen geben abschließend an, dass im Rahmen der Studie keine Hinweise dahingehend entstanden sind, ob die beobachteten Effekte tatsächlich durch die pharmakologische Dynamik des Quetiapin zu erklären seien (218).

5.3.2.4. Tabellarische Zusammenfassung

Funktionelle Veränderungen	
▪ MR-Spektroskopie	
Quetiapin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (-) NAA bei Manie: ACC, VLPFC ▪ (Fragliche -) Ins bei Manie: ACC
Olanzapin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) Cholin bei Manie: PFC
Risperidon	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (~) Glx/Cr bei Manie: ACC
▪ PET	
Antipsychotika	Keine Daten
▪ Funktionelle MRT	
Antipsychotika	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (~) Aktivität, Stimmung nicht näher Bezeichnet: Hippocampus
Risperidon	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) Aktivität bei Manie: linker subgenualer ACC und linkes ventrales Striatum ▪ Änderung präfrontaler Aktivitätsmuster bei Manie ▪ (+) Konnektivität bei Manie: linke und rechte Insula ▪ (~) Konnektivität bei Manie: Amygdala und frontolimbische Netzwerke
Ziprasidon	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) Aktivität bei Manie: OFC und Anteile des VLPFC
Quetiapin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (fragliche +) Aktivität bei Manie: Rechter OFC

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 5.3.2. (+): Zunahme, (~): Normalisierung, (-): Abnahme, ACC: Pars anterior Gyrus cinguli, Glx/Cr: Glutamat+Glutamin zu Kreatin Verhältnis, NAA: N-Acetyl-Aspartat, OFC, Orbitofrontaler Kortex, PFC: Präfrontalkortex, VLPFC: Ventrolateraler Präfrontalkortex

6. Diskussion

6.1. Veränderungen der Gehirnstruktur und Funktion in Abhängigkeit von Pharmaka

Die Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Phasenprophylaktika und der Gehirnstruktur, als auch der Gehirnfunktion, bei der bipolar affektiven Störung sind bei Betrachtung einzelner Bereiche evident. Dennoch möchte ich hier noch einmal darauf hinweisen, dass mehrheitlich Studien zu dieser Thematik vorhanden sind, welche auf Grund von niedriger statistischer Aussagekraft nur einen geringen Beitrag zum allgemeinen Wissensgewinn in dieser Thematik leisten können.

Ich möchte in den folgenden Abschnitten auch auf Beobachtungen, hinsichtlich struktureller und funktioneller Veränderungen des Gehirns, hinweisen, welche sich wirkstoffübergreifend in der bestehenden Literatur darstellen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zur Makrostruktur zeigten sich insbesondere mehrfach reproduzierte Veränderungen durch Lithium, aber auch durch Valproat. Diese Größenveränderungen beschränkten sich fast ausschließlich auf die graue Substanz.

Bezogen auf mikrostrukturelle Veränderungen sind nahezu ausschließlich evidente Ergebnisse zum Wirkstoff Lithium bekannt. Ergebnisse zu antiepileptischen Phasenprophylaktika erscheinen inkonsistent. Bei den Neuroleptika wurde auf eine nicht vorhandene Evidenz hingewiesen.

6.1.1. MR-Spektroskopie

Hier zeigten sich durchgehend in allen Wirkstoffgruppen Ergebnisse aus Untersuchungen an Hand der MR Spektroskopie. Es sei darauf hingewiesen, dass die Datenerhebungen mancher Arbeiten heute älter als 15 Jahre sind. Weiter sollte der/die LeserIn die im Rahmen von Studien erwähnten Schlussfolgerungen, welche auf Veränderungen spektroskopisch gemessener Molekülkonzentrationen nach Einnahme von Phasenprophylaktika basieren, grundsätzlich kritisch hinterfragen. So sind beispielsweise Unterschiede von Glutamatkonzentrationen nicht zwangsläufig durch eine Veränderung der glutamatergen Neurotransmission zu erklären (60). Lediglich 20% des zerebralen Glutamathaushaltes werden präsynaptisch gelagert (219). Bei prospektiven Studien, in welchen eine Mehrfachmessung durchgeführt wurde, fallen teilweise Konzentrationsschwankungen in beide Richtungen auf. Somit scheint die zeitliche Komponente in spektroskopischen Messungen von größerer Relevanz zu sein.

Bei Betrachtung der verschiedenen Metaboliten gibt es Hinweise, dass der Zustand einer Euthymie in einzelnen zentralnervösen Regionen nicht zu einer Normalisierung von deren Konzentrationen zu führen scheint. Darauf weisen beispielsweise neueste longitudinale Daten hin, welche im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigte NAA-Konzentrationen bei euthymen PatientInnen im DMPFC aufzeigen (20)

6.1.2. .PET

Quantitativ betrachtet ist hierzu die kleinste Menge an Forschungsarbeiten vorhanden. Ergebnisse sind vorrangig zum Lithium bekannt. Studien zur Veränderungen durch Neuroleptika bei der bipolar affektiven Störung konnte ich im Rahmen meiner Recherche nicht beleuchten.

Allgemein ist bei Untersuchungen mittels PET zu beachten, dass auch bei gesunden Kontrollen der Glukosemetabolismus abhängig von Alter, Geschlecht, zentralnervöser Lokalisation und auch vom Grad der Bildung zu variieren scheint (220).

6.1.3. Funktionelle MRT

Untersuchungen mittels funktioneller MRT wurden mehrheitlich zu antiepileptischen und zu antipsychotischen Phasenprophylaktika durchgeführt. Es ist auffallend, dass durch ebendiese Wirkstoffe die Aktivität verschiedener Areale in den Bereichen Kognition und Emotionsregulation beeinflussbar sind, jedoch aber nicht der Ruhezustand (203). Hinsichtlich Antiepileptika und Antipsychotika veröffentlichte eine führende Gruppe eine Review ihrer Forschungsergebnisse (221). Hierbei wurden einige Schlussfolgerungen bezüglich der Zusammenhänge zwischen diesen beiden Wirkstoffgruppen und der funktionellen MRT bei der pädiatrischen bipolar affektiven Störung postuliert: Erstens demonstrierten emotionale Stimuli negativer Qualität eher psychopharmakologisch bedingte Veränderungen der Aktivität. Zweitens beeinflussten unterschiedliche Wirkstoffe abhängig von neuropsychologischen Reizen verschiedene zentralnervöse Areale. Drittens sei die wirkstoffübergreifend zu beobachtende reduzierte Aktivität der Amygdala in einer manischen Phase eher neuropsychopathologisch zu betrachten, welche im Vergleich zu gesunden Personen weiterhin erhöht wäre. Die Änderung der Aktivität präfrontaler Areale hingegen sei eher psychopharmakologisch bedingt, beziehungsweise abhängig von der klinischen Phasenausprägung (221). Viertens sei die gesteigerte Aktivität des VLPFC ein Biomarker für ein psychopharmakologisches Ansprechen im manischen Zustandsbild. Dies sei unabhängig von den in Studien durchgeführten, verschiedenen neuropsychologischen Tests (221). Es sei darauf verwiesen, dass sich diese hypothetischen Annahmen teilweise auf sehr wenig robuste Daten stützen. So bestand die Kohorte einer Studie ebendieser ForscherInnengruppe aus lediglich acht PatientInnen. Eine gesunde Kontrollgruppe und eine Placebogruppe fehlten (194).

Bezüglich der Hypothese zur pathologisch erhöhten Aktivität der Amygdala existiert eine Forschungsarbeit anderer AutorInnen, in welcher ebenfalls eine erhöhte Aktivität, nur eben in der depressiven Phase, bei PatientInnen beschrieben wird (222). Somit könnte hier von einem Zustand gesprochen werden, welcher charakteristisch für die neuronale Aktivität der Amygdala bei der bipolar affektiver Störung zu sein scheint. Diese Hypothese ist ebenfalls in einer Review dargestellt (223). Schließlich beschreiben andere AutorInnen, dass bei erreichter Euthymie weiterhin eine präfrontale Hyperaktivierung zu finden sei (224). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass trotz wahrgenommener psychischer Gesundheit ein weiterhin bestehendes Ungleichheit der neuronalen Aktivität in der Euthymie bestehen bleibt (möglicher trait marker der bipolaren Störung).

6.2. Spezifische Veränderungen unter einzelnen Substanzen

6.2.1. Lithium

Relativ betrachtet sind die Daten zum Wirkstoff Lithium sehr konsistent. Die lithiumassoziierten Veränderungen können insgesamt als normalisierend beschrieben werden.

Eine Zunahme der Substantia grisea in vielen Bereichen konnte mehrfach nachgewiesen werden. Dies betrifft insbesondere den PFC, den Hippocampus, die Amygdala, Thalamus und ACC. Mehrfach konnte bei Betrachtung des Hippocampus gezeigt werden, dass hier einzelne Subregionen an Dicke zunehmen. Nach den recherchierten Daten sind diese Veränderungen ab 28 Tagen nachweisbar. Die Autoren einer kürzlich erschienenen Reviewarbeit beschreiben bezüglich dieser Veränderungen eine Evidenz ersten Grades (225). Hinsichtlich der Makrostruktur scheinen PatientInnen besonders von der Langzeittherapie zu profitieren (115,116). Andere Daten zeigen, dass der SG-Dickenzuwachs nach Absetzen einer Lithiumtherapie nicht zu persistieren scheint (125). Es gibt Hinweise aus zwei prospektiven Forschungsarbeiten, dass die Dickenzunahme der SG im PFC mit dem klinischen Ansprechen korreliert (110,111). Weiter scheint eine negative Korrelation zwischen der Aktivität der GSK-3 β und der präfrontalen SG-Dickenzunahme zu bestehen (132). In dieser Literaturrecherche zeigte sich insgesamt, dass die oben beschriebenen Veränderungen jedoch unabhängig vom klinischen Outcome zu sein scheinen. Schließlich zeigen Studien zur Makrostruktur, dass Volumenänderungen auch außerhalb der „Regions of Interest“ nachweisbar sind (135,136). Lithiumbedingte Auswirkungen auf das Volumen der Substantia alba sind nach meinem Wissensstand wenig untersucht.

DTI-Untersuchungen zeigen, dass Lithium in bestimmten Arealen normalisierend auf die Diffusivität, AD, RD und FA wirke. Verschiedene dieser Parameter werden in Bereichen wie der Capsula interna, Corpus callosum oder den periventrikulären Faserverläufen scheinbar beeinflusst (137,138,143). Insbesondere die positive Beeinflussung der AD durch Lithium konnte reproduziert werden (139,141), welche auch hier in negativer Korrelation zur Aktivität der GSK-3 β stand (140).

Auch Glutamatkonzentrationen scheinen durch Lithium in verschiedenen Bereichen, wie dem Hippocampus und auch dem ACC, bei pharmakologisch relevanten Dosen anzusteigen (146,147). Bei spektroskopischen 3T-(7)-Lithium-Studien ist die Korrelation zwischen zentralnervösen Lithiumkonzentrationen und der Remission bemerkenswert (103,153). Dabei scheint der Blutplasmaspiegel des Lithiums nicht mit dem klinischen Outcome assoziiert zu sein (153). Es scheint jedoch Hinweise zu geben, dass ebenfalls die intrazerebrale Verteilung von Lithium für das klinische Outcome relevant zu sein scheint (103). Untersuchungen zu den Auswirkungen von Lithium auf die Myo-Inositol-Konzentrationen zeigten Daten, welche ein mögliches Bild der dynamischen Konzentrationsänderungen zeichnen könnten. So sind initiale Konzentrationsabfälle (nach ein bis zwei Wochen) (156,157) mit anschließenden längerfristigen Konzentrationsanstiegen (nach sechs bis zwölf Wochen) beobachtbar (158). Hippocampale NAA-Konzentrationsanstiege scheinen mit einer Reduktion depressiven Symptomatik zu korrelieren (149).

Veränderungen im Rahmen der PET-Bildgebung sind wenig untersucht. Bei der Zusammentragung der Studien zeigte sich zudem ein sehr heterogenes Kohortenprofil, teilweise mit PatientInnen ohne klassische Diagnose einer bipolar affektiven Störung (165,166). Dennoch zeigte sich hier, dass Auswirkungen durch Lithium auf den rCBF und den Glukosemetabolismus im ZNS nicht ausgeschlossen werden können (164-167). Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus durch sind ebenfalls bei psychiatrisch gesunden ProbandInnen beschrieben (226).

Die Veränderung von Aktivitätsmustern in der funktionellen MRT war im Rahmen meiner Recherche wenig bis nicht darstellbar. Bezüglich der präfrontalen Aktivität konnte an Hand einer Studie aus dem Jahre 2011 bei einer PatientInnensubgruppe eine erhöhte Aktivität im VLPFC beobachtet werden (168). Neue Daten aus geplanten Studien werden zukünftig zu erwarten sein (172).

6.2.2. Antiepileptische Phasenprophylaktika

Volumetrischen Veränderungen mittels antiepileptischer Phasenprophylaktika scheinen vorrangig durch den Wirkstoff Valproat möglich zu sein (3,108). Dies bezieht sich auf den Gyrus cinguli, auf die Bereiche der Area subcallosa und der Amygdala (123,173-175). Dennoch ist die Datenlage hierzu geringer, verglichen mit dem Lithium (3,108). Im direkten Vergleich zu letzterem Wirkstoff zeigte Valproat keinen Effekt auf die Volumina der Substantia grisea bei einer Beobachtungsdauer von 16 Wochen (112). Insgesamt betrachtet ist die Datenlage hier inkonsistent, sodass Effekte - als auch ausbleibende Effekte - auf das zentralnervöse Volumen durch antiepileptische Phasenprophylaktika nicht mit hoher Evidenz demonstriert werden können.

Im Zuge meiner Recherche zeigte sich eine nicht genügende Datenlage, als auch eine fehlende Evidenz um über Hinweise auf Veränderungen der Mikrostruktur durch Antikonvulsiva gewissenhaft und im Sinne eines Rückschlusses auf die Grundgesamtheit zu berichten.

Spektroskopisch gibt es Beobachtungen, welche auf Valproat-assoziierte Anstiege der NAA-Konzentration hinweisen (184). Robuste longitudinale Daten fehlen jedoch hierzu (185). Eine Review aus dem Jahr 2009 beschreibt, dass Änderungen der MI-Konzentrationen durch Valproat unwahrscheinlich seien (160). Im Gegensatz dazu konnten an Hand von Daten positive Effekte auf die präfrontale Glu-Konzentration durch Valproat demonstriert werden (186). Hinsichtlich des Lamotrigin zeigte sich eine Normalisierung der NAA-Konzentration im ACC bei bipolarer Depression (187). Weiter besteht die Möglichkeit des Einflusses auf die Glutamin-Konzentration im ACC (188).

Aus Untersuchungen mittels der PET, möchte ich auf die mögliche Dämpfung striataler dopaminergere Bahnen durch Valproat bei PatientInnen im manischen Zustandsbild hinweisen (189). Zudem gibt es Beobachtungen zur positiven Beeinflussung des pathophysiologisch gestörten Serotonintransmitter-Systems mittels Valproat (190,191).

Eine robuste Datenlage in der Recherche zeigte, dass Antikonvulsiva die Aktivität präfrontaler Areale bei (vorrangig pädiatrischen) PatientInnen unterschiedlich beeinflusst. Es konnten Areale identifiziert werden, welche mittels Lamotrigin bei instabilen, als auch stabilen affektiven Zuständen beeinflusst werden. Im Rahmen der Verhaltensinhibition ist aus longitudinalen Daten bekannt, dass verschiedene (prä-)frontale Areale in ihrer Aktivität gesteigert scheinen und dies weiter mit der Reduktion einer depressiven Symptomatik korreliert (193). Wenig robuste Daten weisen auf eine Reduktion der Amygdalaaktivität und eine damit assoziierte Reduktion der depressiven Symptomatik hin (194). Bezogen auf die Reduktion der manischen Symptomatik scheint eine niedrigere Aktivität im VMPFC und rechter Amygdala, als auch eine erhöhte Aktivität im VLPFC von Relevanz zu sein (196). Auffällig scheint ebenfalls die Beeinflussung präfrontaler, temporaler und thalamischer Aktivitätsmuster im Rahmen emotionalen Stimuli negativer und aggressiver Qualität durch Lamotrigin (198).

Untersuchungen zum Wirkstoff Valproat konnten Hinweise bringen, dass es bei psychopharmakologischer Therapie zu einer Erhöhung der Konnektivität zwischen linken subgenualem ACC und linker Insula komme (200). Dies stehe im Einklang zum Rückgang der manischen Symptomatik. Auch fronto-temporale Netzwerke scheinen in ihrer Aktivität gesteigert, jedoch ohne Korrelation zur Änderung der Genauigkeit und Reaktionszeit bei Testungen zum Arbeitsgedächtnis (202). Hinsichtlich depressiver Zustandsbilder könnte die Reduktion der Aktivität im DLPFC mit der Verbesserung der depressiven Symptomatik assoziiert sein (177).

6.2.3. Antipsychotika (Neuroleptika)

Mögliche Zusammenhänge zwischen Risperidon und einem vergrößerten Volumen der SA im Temporallappen bestehen. Insgesamt zeigen Daten zu volumetrischen Auswirkungen von Antipsychotika auf die Gehirnstruktur unabhängig von Erkrankung einen negativen Einfluss (227,228).

Neurochemisch wurden einzelne antipsychotische Substanzen untersucht (203). Dabei scheint Quetiapin Veränderungen im zentralnervösen NAA-Haushalt vorzunehmen (210). Zudem scheinen gewisse lokale Konzentrationsmuster prädisponierend für ein psychopharmakologisches Ansprechen zu sein. Dennoch scheint Quetiapin nicht neuroprotektiv auf die Gehirnstruktur zu wirken, sondern eher schädigend im Bereich des ACC. Die dort gemessenen erniedrigten NAA-Konzentrationen weisen auf eine neuronale Schädigung hin (210). Die senkende Wirkung auf die Myo-Inositol-Konzentration ist beim Betrachten der diesbezüglichen Studiendaten nicht dem Wirkstoff Quetiapin zuzuordnen (211). Wie Quetiapin scheint auch Olanzapin die Konzentrationen von NAA zu beeinflussen (212). Remittierende zeigten hier einen höheren Anstieg als Nicht-Remittierende. Auch eine positive Beeinflussung auf die Cholin-Konzentration könnte psychopharmakologisch bedingt sein (212). Weniger robuste Daten stellen eine Normalisierung der Glx/Cr-Konzentration im ACC mittels Risperidon dar (213).

Antipsychotika scheinen die Aktivität limbischer Strukturen normalisierend bis steigernd zu beeinflussen (203). Zum Wirkstoff Risperidon sind einige pädiatrische Studien mit manischen PatientInnen bekannt. Hierbei zeigte sich, dass eine psychopharmakologische Therapie mit einer gesteigerten limbischen und striatalen Aktivität (202), der Änderung präfrontaler Aktivitätsmuster (201), als auch normalisierender bis gesteigerter Konnektivität zwischen beiden Insulae (200), beziehungsweise zwischen Amygdala und frontolimbischer Netzwerke korrelierte (216). Ziprasidon scheint im Rahmen der Manie die Aktivität im Bereich des PFC zu steigern. Dies konnte placebo-kontrolliert dargestellt werden. Der Grad der Aktivität im Bereich der BA 47 schien prädisponierend für den Grad der Verbesserung der manischen Symptomatik zu sein (217). Unscharf ist beim Quetiapin der Zusammenhang zwischen der Steigerung präfrontaler Aktivität und der psychopharmakologischen Dynamik (218).

6.3. Mögliche Ursachen für die Veränderungen in den bildgebenden Verfahren

Hier möchte ich diskutieren, ob Daten aus (in erster Linie) präklinischer Forschung Erklärungsmodelle zur Ätiologie der im Ergebnisteil beschriebenen Veränderungen liefern könnten. Um dem Thema der Diplomarbeit gerecht zu werden, möchte ich den Fokus auf die Gehirnstruktur, und nicht auf die Gehirnfunktion legen.

6.3.1. Lithium

Präklinische Daten konnten zeigen, dass Lithium mit neuroprotektiven und neurotrophen Veränderungen – vornehmlich in der Substantia grisea - assoziiert sind (229-231). Konkreter werden promotische und antiapoptotische Effekte auf neuronale Stammzellen und auch auf Schwann'sche Zellen beschrieben (232,233). Ebenfalls würde die neuronale Plastizität von einer Lithiumtherapie profitieren (232). Solche, auf molekularer Ebene bedingten Effekte wären mit denen im Ergebnisteil (siehe Kapitel 5.1.1.) beschriebenen Veränderungen mittels Lithiumeinnahme vereinbar. Es sind hier Evidenzen vorhanden, dass es zu einer Hemmung proapoptotischer Signalkaskaden kommt. Dies betreffe insbesondere die GSK-3 β , welche auf enzymatischer und transkriptioneller Ebene durch Lithium gehemmt werden könne (231,234). Die GSK-3 β -Hemmung sei weiterer Studien zufolge auch im Gliagewebe von Relevanz: Bei Mäusen konnte die Remyelinisierung von peripheren Nerven unter Lithiumtherapie erhöht werden (233), zudem würden sich Oligodendrozyten nach chemischer Demyelinisierung bei GSK-3 β -Hemmung schneller regenerieren (235). In vivo komme es bei Nagern zu einer Aktivierung der ERK/MAP-Kinase (236) in Hippocampus und PFC. Diese Erkenntnis sei insofern von Relevanz, da es durch Letzteres zu einer Erhöhung der neuroprotektiven Proteine brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und b-cell-lymphoma protein-2 komme (231). Bei Ratten konnte weiter eine lithiuminduzierte Neurogenese im Gyrus dentatus nach Ischämie demonstriert werden (237). Dies war ebenfalls bei Mäusen nachweisbar: Hier erhöhte sich die Anzahl der Neuronen und Astrozyten im Gyrus dentatus unter Lithiumgabe (238). Interessanter Weise war die Anzahl der Zellen dieser beiden Typen im Bereich des mPFC unverändert (238). Die AutorInnen der Studie argumentieren hinsichtlich dieser Beobachtung, dass es sich beim mPFC nicht um eine neurogene Zone handele. Weiter wird angeführt, dass im Rahmen anderer präklinischer Untersuchungen ein lokal unterschiedlich starker Einfluss von chronischer Lithiumgabe auf die Histon-Deacetylasen zu beobachten sei (239,240). Da diese Enzyme transkriptions-beeinflussende Faktoren darstellten, könne

hierdurch die lokal verschiedene Zellproliferation nach Lithiumgabe möglicher Weise erklärt werden (238). Das Gesamtvolumen von Hippocampus und mPFC war dabei insgesamt jedoch nicht verändert (238). Analog zur Zellanzahl scheint bei hippocampalen Astrozyten die Zelldichte positiv mit einer Lithiumgabe assoziiert zu sein, was wiederum im mPFC ausbleibe (238). Vor dem Hintergrund, dass im Hippocampus neuronale Stammzellen im menschlichen Gehirn nachgewiesen wurden (11), könnte diese Erkenntnis auch zukünftig bei der Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen von Relevanz sein (234,241).

Weiter konnten präklinische Untersuchungen auf mögliche osmotische Eigenschaften von Lithium hinweisen. So war bei Ratten unter Lithiumgabe der Wassergehalt im ZNS um drei Prozent erhöht, verglichen mit einer Placebogruppe (242). Dies beschränkte sich jedoch auf die frontalen Areale (242). Hinsichtlich des NAA, welches ebenfalls osmotisch aktiv zu sein scheint (243), wird diskutiert ob die in Kapitel (Kapitel 5.1.2.1.) beschriebenen Konzentrationsanstiege mittels Lithium als absolute Anstiege oder als osmotisch bedingt zu verstehen seien und ob diese Konzentrationsanstiege Grund oder Konsequenz für die veränderte Hydrierung neuronaler Zellen darstellen (244).

Schließlich sind Studien zu erwähnen, welche die möglichen Veränderungen der Gehirnstruktur mittels Lithium bei gesunden ProbandInnen untersucht haben. Derartige Volumenveränderungen könnten bei gesunden ProbandInnen nicht durch die neuroprotektiven Eigenschaften von Lithium erläutert werden (244). Die Ergebnisse solcher Studien beleuchten vielmehr weitere Eigenschaften des Lithiums, welche bei der Auswertung von MRT-Schnittbildern zum Tragen kommen könnten. So konnte beispielsweise bei 14 ProbandInnen ein präfrontaler Zuwachs der SG und ein globaler Zuwachs der SA nach einer vierwöchigen Lithiumeinnahme beobachtet werden. Die AutorInnen diskutierten anschließend, ob diese Ergebnisse tatsächlich durch die neurotrophen Eigenschaften des Wirkstoffes oder (lediglich) osmotisch bedingt seien (245). In einer anderen placebo-kontrollierten Studie gehen die AutorInnen davon aus, dass die hier ebenfalls vorhandenen morphologischen Veränderungen in der SG nach elf Tagen eher durch eine Veränderung des MRT-Signals bedingt seien. Es wurde in den Ergebnissen nämlich eine verkürzte, lithium-assoziierte T1-Relaxationszeit dargestellt, wodurch nach Auffassung der AutorInnen die Volumenänderung der SG in der Bildgebung vorgetäuscht sei (244). Eine spektroskopische Studie mit gesunden ProbandInnen im Bereich des DLPFC zeigte nach vier Wochen keine signifikanten Konzentrationsunterschiede der neuronalen Marker (246). Dabei sollte jedoch bemerkt werden, dass es sich bei den drei angeführten

Studien um Kurzzeitbeobachtungen handelt und daher die chronische Lithiumtherapie, von welcher betroffene Personen vor allem profitieren, nicht untersucht wurde.

Insgesamt verdeutlichen diese Daten, dass die lithiumassoziierten Veränderungen in der strukturellen Bildgebung als ein komplexes Thema angesehen werden müssen. Hier sind also neben den pharmakodynamischen Dimensionen des Lithiums auch physikalische Veränderungen, wie die Auswirkungen auf die T1-Relaxationszeit und die Osmoregulation, zu nennen. Es ist wahrscheinlich, dass sie alle vergrößernd auf die Volumina der SG und SA wirken. Eine zeitlich und lokal verschieden ausgeprägte Wirkstärke dieser Faktoren auf die SG in Rahmen von Untersuchungen könnte annehmbar sein. Diese hypothetische Annahme der zeitlichen Dimension könnte die gegensätzlichen Ergebnisse zwischen Foland-Ross et al. (125) und Hajek et al. (126) in Kapitel 5.1.1.1. erläutern. Auffällig ist hier nämlich, dass Foland-Ross et. al ehemals lithiumtherapierte PatientInnen und Hajek et al. gegenwärtig lithiumtherapierte im Vergleich zu niemals lithiumtherapierten PatientInnen untersuchten um neuroprotektive – also hier die volumenerhaltende - Wirkung von Lithium mittels sMRT zu untersuchen. Diese unterschiedlichen Messzeitpunkte (posttherapeutisch versus intratherapeutisch) könnten somit dazu geführt haben, dass sich der volumenerhaltende Effekt des Lithiums auf den Hippocampus in der Studie von Hajek et al. bei Foland-Ross et al. nicht bestätigen konnte. Auch zeigte eine Studie an Nagern, bei welchen das Absetzen der Lithiumgabe nicht zu einem globalen Verlust der vorher beobachteten Volumenzunahme führte, dass sich genauer betrachtet eine Abnahme des kortikalen Volumen am Endpunkt der Studie darstellte (247). Dies führte insgesamt jedoch zu einer nicht signifikanten Abnahme des gesamten Volumens der Gehirne. Die AutorInnen vermuteten daher vordergründig osmotische Effekte des Lithiums auf die SG (247).

Eine Doktorarbeit beschreibt die Untersuchung von Lithiumkonzentrationen in post-mortem Gehirnen mittels Neutronenbestrahlung (248). Anhand dieser hoch sensitiven Methode könnten Konzentrationen in „parts per billion“ Einheit (ppb) gemessen werden. Hierbei wurden vier Gehirne, an welchen je bis zu 50 Proben entnommen wurden, und das rostrale Corpus callosum von 41 weiteren ProbandInnen mit einer affektiven Störung auf ihre Lithiumkonzentrationen analysiert. Es wurden dazu Gefrierschnitte vom Probenmaterial angefertigt, welche anschließend mit Neutronen beschossen wurden. Die vier Gehirne stammten von einer – bezüglich psychischen Erkrankungen – gesunden Person, einer durch Suizid verstorbenen Person, einer verstorbenen Personen unter einer Lithiumtherapie und einer Person, welche durch eine Lithiumintoxikation verstarb. Eine der

zentralen Beobachtungen des Autors besagt, dass sich Lithium vor allem in die SA einlagert. Das Verhältnis zur SG läge hier bei etwa 1,3. Interessanter Weise, war dieses Verhältnis in den Proben des Suizidenten mit 0,68 signifikant kleiner. Hypothetisch nahm der Autor hier einen Lithiummangel in der SA an. Dieses Ergebnis der erhöhten Lithiumkonzentrationen in der SA, ließe sich mit den Ergebnissen aus dem Kapitel 5.1.1.2. vereinbaren, welche einen positiven Effekt auf die Faserarchitektur durch Lithium beschreiben.

Weitere aus den Messungen abgeleitete Erkenntnisse stellen eine Abhängigkeit der mittleren Lithiumkonzentration zum Raucherstatus dar. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Suizidenten – ob lithiumtherapiert oder nicht – stark erniedrigte Lithiumkonzentrationen im Balken aufwiesen (248). Weiterführende Ergebnisse sind in Kapitel 9 dieser Doktorarbeit angeführt (248).

Ich möchte zudem vertieft auf die Ergebnisse zweier spektroskopischer Arbeiten eingehen (103,153), wobei Daten mittels 3T/4T-7Li-MRS erhoben wurden. Diese Methode hat den Vorteil, dass im Gegensatz zum spektroskopischen Nachweis von anderen Molekülkonzentrationen hier ein direktes Erheben von Lithiumkonzentrationen durch die lithiumisotopen-sensitive Messung möglich ist. Die Methode scheint dem Wirkstoff daher ausgesprochen praktisch adaptiert.

In der Studie von Lee et al. (103) entstanden Daten, welche auf eine intra- also auch interindividuelle enzephalere Verteilung von Lithium, welche abhängig von der Serumkonzentration sei, hingewiesen haben. Bei jenen PatientInnen (acht von fünfzehn), an welchen eine Bildgebung nicht länger als 24 Stunden nach einer Blutabnahme veranlasst wurde, untersuchten die AutorInnen die Zusammenhänge zwischen der durchschnittlichen, beziehungsweise maximalen enzephalere Lithiumkonzentration und der Serumkonzentration. Hierbei ergaben sich starke positive Korrelationen, was mit den Ergebnissen der klinisch remittierenden PatientInnen in der Untersuchung von Machado-Vieira et al. (153) im Einklang steht. Besonders auffällig waren die unterschiedlich lokalisierten Konzentrationsmaxima der PatientInnen in der Studie von Lee et. al (103). Jedoch weißt die AutorInnengruppe gleichzeitig auch auf die zeitliche Komponente hin: Anhand von einem Subjekt, an welchem insgesamt drei Aufnahmen angefertigt wurden, zeigte sich, dass im Abstand von zwei Stunden die gesamte enzephalere Lithiumkonzentration um 0,2mM variierte. Das „Verteilungsmuster“ war dabei im Vergleich ähnlich. Bezüglich präklinischer Daten konnte ebenfalls eine ungleiche Verteilung von Lithium im Gehirn von Ratten gezeigt werden (249), jedoch war diese nur intraindividuell -

und nicht interindividuell -vorhanden. Die AutorInnen kamen zu der Schlussfolgerung, dass diese intraindividuellen Konzentrationsunterschiede durch eine lokal unterschiedliche Aufnahmegeschwindigkeit von Lithium bedingt sein könnten. Es könnten meiner Ansicht nach jedoch auch weitere Überlegungen zur ungleichen Verteilung angestellt werden. So gibt es Hinweise zu lokalen Unterschiede in der molekularen Eigenschaften der Bluthirnschranke (250). Regionale Unterschiede von Konzentrationen bei Spurenelementen im ZNS im Rahmen von Autopsien könnten eine solche Annahme stützen (251). Auch im Falle des Lithiums gibt es Hinweise auf eine nicht isotrope Verteilung in den funktionellen Gehirnarealen im menschlichen Gehirn (248). Machado-Vieria et. al diskutieren interindividuelle Unterschiede der Bluthirnschranke (153). Jedoch wurden hier lokale Unterschiede der zentralnervösen Lithiumkonzentrationen nicht berücksichtigt um etwaige intraindividuelle Konzentrationsunterschiede auszuschließen. So vermuten die Autoren hier einen Unterschied in der Permeabilität der gesamten Blut-Hirn Schranke für Lithium zwischen nicht-remittierenden und remittierenden PatientInnen. Dies könnte interessanter Weise die verschiedene Korrelation an den beiden Messorten (zentral und peripher) zwischen Lithiumspiegel und Remissionsgrad erklären (153). Interpretatorisch könnte zudem die Annahme getroffen werden, dass bei Nicht-Respondern die Schwelle der peripheren Lithiumkonzentration zur Entwicklung von Nebenwirkungen vor dem Erreichen eines psychopharmakologisch wirksamen zentralnervösen Lithiumspiegel überschritten wird. Diese Annahme könnte somit die Definition einer tatsächlichen Überdosierung von Lithium –unabhängig von laborchemischen Grenzwerten – darstellen.

Lithium wird im Gegenstrom zu Natrium zwischen intra- und extrazellulär transportiert (252). Daher könnte diskutiert werden, inwiefern ein lokal verschiedener Lithiumtransport unterschiedliche Lithiumkonzentrationen zwischen den Arealen erklären könnte (253). Hierzu zeigen Daten beispielsweise, dass das klinische Outcome von PatientInnen mit einer niedrigen zellulären Ausströmung von Lithium an dessen Erythrozyten korreliert (254). Für diese Lithiumausströmung scheint aber auch die Aktivität der Natrium/Kalium-Adenosintri-phosphatase (Na/K-ATPase) von Relevanz zu sein, was ebenfalls bei Erythrozyten von PatientInnen dargestellt werden konnte (255). Die gleiche Forschergruppe zeigte nämlich auf, dass die Änderung der intrazellulären Lithiumkonzentration positiv mit einem anschließenden Natriumeinstrom (gesteuert durch die Na/K-ATPase) in die Zelle assoziiert war (255). In Zusammenschau würde dies bedeuten, dass eine höhere Aktivität der Na/K-ATPase einen höheren Natriumeinstrom, und somit einen höheren Gegenstrom des Lithiums nach extrazellulär bedingen würde.

Hierdurch könnte sich auch eine Abhängigkeit des Lithiumtransports zum Energiehaushalt der Zelle in Form von Adenosintriphosphat (ATP) darstellen. Gerade diesbezüglich sind Evidenzen vorhanden, dass eine mitochondriale Dysfunktion im Rahmen der bipolar affektiven Störung die zelluläre Energiebilanz beeinträchtigt (256). Letztlich gibt es Hinweise, dass Lithium die Expression der Na/K-ATPase-mRNA beeinflusst (253,257).

6.3.2. Antiepileptische Phasenprophylaktika

Neuroprotektive Eigenschaften werden nicht nur dem Lithium zugeschrieben, sondern ebenfalls dem Valproat (230,258). Dies würde primär über die Beeinflussung von Histon-Deacetylasen und Erhöhung von bcl-2 geschehen, was in weiterer Folge zur Expression von neurotrophen und neuroprotektiven Faktoren führen könnte (258). Bezüglich der Wirkstoffe Lamotrigin und Carbamazepin gibt es Daten, welche auf eine Hochregulation von Wachstumsfaktoren im frontalen Bereich bei Nagern hinweisen (259-261). Genauer konnten erhöhte Konzentrationen des brain-derived neurotrophic factor und von der messenger Ribonucleinsäure des b-cell-lymphoma protein-2 bei einer Lamotrigin und Carbamazepingabe beobachtet werden (260). Bei einer Testung von Lamotrigin gegen Imipramin - ein trizyklisches Antidepressivum - bei Ratten, zeigte sich präfrontal eine Erhöhung von BDNF und vom nerve growth factor (NGF) im Vergleich zum Imipramin (261). Weiter war hier – im Gegensatz zum Valproat – eine Erniedrigung von bcl-2 in allen Hirnarealen und unterschiedliche Effekte auf Komplexe der Atmungskette zu beobachten (261). Obwohl also neurotrophe und neuroprotektive Eigenschaften der Antiepileptika vorhanden sein könnten, scheinen die Antiepileptika - insbesondere das Lamotrigin und das Carbamazepin - dem Lithium strukturell bei Untersuchungen an PatientInnen unterlegen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte lauten, dass neben den pharmakologischen Eigenschaften auch eventuelle physikalische und osmotische Einflüsse (im Gegensatz zum Lithium, siehe Kapitel 5.1.1.) bei diesen Wirkstoffen weniger ausgeprägt sind.

6.3.3. Antipsychotika (Neuroleptika)

Im Gegensatz zu den Vertretern der klassischen Phasenprophylaktika existieren Evidenzen dafür, dass antipsychotische Substanzen bei chronischer Gabe zu einem SG- und SA-Verlust führen (262,263). Affen, welchen 17 bis 27 Monate Haloperidol, Olanzapin oder ein Placebo verabreicht wurden, zeigte sich ein acht- bis elf-prozentiger generalisierter Volumenverlust bei wirkstoffexponierten Subjekten (262). In der SA scheinen Antipsychotika insbesondere zu einem Verlust von Astrozyten zu führen (264). Andere ForscherInnengruppen berichten jedoch von einer erhöhten Astrozytendichte und mikroglialer Aktivierung bei gleichzeitig vorhandener Reduktion des Volumens, was insgesamt antipsychotika-assoziiert sei (265,266). Bei Ratten zeigte sich ein hauptsächlich durch eine SG-Reduktion medietierter zerebraler Volumenverlust (263). Im Rahmen einer weiteren Studie wurde die Veränderung der Gehirnstruktur durch Haloperidol und Lithium parallel untersucht (247). Hierbei wurde Nagern einer der beiden Wirkstoffe verabreicht und nach acht Wochen mittels sMRT verglichen. Eine weitere Aufnahme erfolgte nach erneuten acht Wochen, in welchen der jeweilige Wirkstoff abgesetzt wurde. Interessanter Weise konnte anhand von diesem Design beobachtet werden, dass die Volumendefizite durch Haloperidol nach achtwöchiger Wirkstoffabstinenz reversibel waren (247). Der nach den ersten acht Wochen beobachtete Volumenzuwachs mittels Lithiumgabe blieb dahingegen bezüglich des gesamten Volumens erhalten. Der unter Lithiumgabe beobachtete Zuwachs an Kortextvolumen blieb dabei jedoch nicht bestehen (247). Beim menschlichen Gehirn von schizophrenen PatientInnen sind Assoziationen zwischen frontalen Volumenreduktionen der SG und dem Langzeitgebrauch von Antipsychotika bekannt, wobei Unterschiede zwischen erster und zweiter Generation nicht geklärt sind (228). Einzelne Untersuchungen weisen auf einen geringeren Einfluss von Antipsychotika zweiter Generation auf die SG hin (267-269). Diese Beobachtung zeigte sich beispielsweise beim (bezüglich der bipolar affektiven Störung) oft verwendeten Wirkstoff Olanzapin im Vergleich zum Haloperidol (268). Tatsächlich sind präklinische Daten vorhanden, welche eine Korrelation zwischen dem Gebrauch von Antipsychotika zweiter Generation und der Zunahme von Neuropil, als auch der Synaptogenese demonstrieren (270). AutorInnen einer weiteren Review berichten jedoch über eine zusammenfassend inkonsistente Datenlage bezüglich der Relation zwischen der Einnahme von Antipsychotika und der Gehirnstruktur bei schizophrenen PatientInnen (271).

6.4. Mögliche klinische Bedeutung

Hier möchte ich Aspekte aus Studien anführen, welche zum einen Aussagen über prädisponierende Faktoren für ein klinisches Ansprechen von erkrankten Personen mittels eines Wirkstoffes zulassen könnten (Tabelle 1). Zum anderen möchte ich jene Veränderungen hervorheben, welche isoliert bei remittierenden PatientInnen zu beobachten waren. Dies könnte relevant für eine Klärung der Frage sein, ob bei einer klinisch ansprechenden Person die Symptomverbesserung tatsächlich auf einen bestimmten Wirkstoff zurückzuführen wäre (Tabelle 2). Da PatientInnen häufig mittels mehreren Wirkstoffen therapiert werden, könnten ebendiese remissionsassoziierten Veränderungen hilfreich zur Optimierung einer bestehenden Psychopharmakotherapie sein.

Zuerst möchte ich jedoch nochmals die Studie von Machado-Vieira et al. (153) zentralisieren, da dessen Inhalt meiner Ansicht nach eine größere klinische Bedeutsamkeit haben könnte. Wie bereits mehrfach angeführt (siehe Kapitel 5.1.2.1.) konnte eine Korrelation zwischen dem zentralnervösen Lithiumspiegel und dem klinischen Outcome mittels 7-Lithium-Spektroskopie dargestellt werden. Das Plasmalithium korrelierte dabei jedoch nicht mit dem Outcome (153). Die spektroskopische Bestimmung des Lithiumspiegels könnte demnach eine direkte Messmethode am Zielorgan der erkrankten Personen darstellen. In weiterer Folge könnte zukünftig eine Psychopharmakotherapie entwickelt werden welche sich nach dem optimalen Bedarf des Zielorgans richtet, sollten weitere Evidenzen entstehen. Durch die Erhebung des peripheren Lithiumspiegels im Plasma ist dies nämlich weniger möglich (253). Assoziationen zwischen klinischem Outcome und der peripheren Lithiumkonzentration waren bei akuten Episoden im 24-wöchigen Verlauf nicht signifikant (272).

Beim weiteren Betrachten der Daten (153) könnte interpretatorisch zudem der Rückschluss getroffen werden, dass (bei einem Teil von PatientInnen) ein Nicht-Respondieren durch ein Überschreiten jener peripheren Lithiumkonzentration bedingt ist, welche zu einer Entwicklung von Nebenwirkungen führt bevor eine zentralnervöse Wirksamkeit entsteht. Ein therapeutischer Effekt des Lithiums würde in diesem Fall unter Einhaltung von laborchemischen Grenzwerten im Plasma nicht erzielt werden. Der/die KlinikerIn müsste hierfür zum Preis von aufkommenden Nebenwirkungen die Dosis erhöhen. Von einer anderen Perspektive betrachtet könnte diese Situation beleuchten, dass eine Überdosierung von Lithium –unabhängig von laborchemischen Grenzwerten – ein Missverhältnis zwischen zentraler und peripherer Lithiumkonzentration zu Gunsten der Peripheren darstellt. Dies könnte jedoch lediglich auf die akuten, und nicht auf die langzeitigen Nebenwirkungen des Lithiums - wie renale Komplikationen - bezogen werden (28), was eine Kontrolle des peripheren Lithiumspiegels ebenfalls weiterhin unerlässlich macht.

Machado-Vieira et al. (153) haben die zentrale Lithiumkonzentration einmal am Endpunkt der Studie bestimmt und nicht zu Beginn. Jedoch wäre es auch interessant gewesen, inwiefern das frühe zentralnervöse Anfluten des Lithiums mit einem klinischen Outcome korreliert. Da der Wirkstoff mit einer Latenz von etwa 14 Tagen seine Wirksamkeit zur Gänze entfaltet, wäre hierdurch im Falle einer Signifikanz die individuelle Prädisposition mittels 7-Lithium-Spektroskopie unmittelbar nach Therapiebeginn evaluierbar.

Prädisponierende Faktoren für ein klinisches Ansprechen	
Lithium	Keine Daten vorhanden
Antikonvulsiva	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (-) Glx: linker VLPFC (Valproat) (186) ▪ (+) Aktivität bei Manie: VMPFC, DLPFC (Lamotrigin) (195)
Antipsychotika	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) NAA: rechter VLPFC (Quetiapin) (210) ▪ (+) Cho bei Manie: VMPFC (Olanzapin) (212) ▪ (-) Aktivität: PFC (Risperidon) (201) ▪ (-) Aktivität bei Manie: rechtes BA 47 (Ziprasidon) (217)

Tabelle 50: Prädisponierende Faktoren für ein klinisches Ansprechen der Phasenprophylaktika. (+): Zunahme, (-): Abnahme, BA: Brodmann-Areal, Cho: Cholin, DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex, Glx: Glutamat plus Glutamin, NAA: N-Acetylaspartat, PFC: Präfrontalkortex, VLPFC: Ventrolateraler Präfrontalkortex, VMPFC: Ventromedialer Präfrontalkortex

Isolierte Veränderungen bei remittierenden PatientInnen	
Lithium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (+) präfrontaler Kortex (links): SG-Volumen (110,111) ▪ (+) Lithiumkonzentration: Zentralnervös (103,153) ▪ (+) MI/Cr-Quotient: ACC (147) ▪ (-) MI: rechter PFC (159) ▪ (+) NAA: Hippocampus (149)
Antikonvulsiva	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (-) Glutamin: ACC/mPFC (Lamotrigin) (188) ▪ (+) Aktivität bei Depression: mPFC, Gyrus cinguli, inferiore frontale Gyri (Lamotrigin) (193) ▪ (-) Aktivität bei Manie: VMPFC, DLPFC, rechte Amygdala (Lamotrigin) (195) ▪ (+) Aktivität bei Manie: VLPFC (Lamotrigin) (196) ▪ (-) Dopamin: Striatum (Valproat) (189) ▪ (+) funktionelle Konnektivität: subgenualer ACC – linke Insula (Valproat) (200)
Antipsychotika	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (-) NAA: ACC (Quetiapin) (210) ▪ (+) NAA bei Manie: VMPFC (Olanzapin) (212) ▪ (+) Aktivität bei Manie: BA 11, BA 47 (Ziprasidon) (217)

Tabelle 11: isolierte Veränderungen bei remittierenden PatientInnen (+): Zunahme, (-): Abnahme, ACC: Anteriorer Gyrus cinguli, BA: Brodmann Areal, Cr: Kreatinin, DLPFC: Dorsolateraler Präfrontalkortex, Glx: Glutamat plus Glutamin, MI: Myo-Inositol, mPFC: medialer Präfrontalkortex, NAA: N-Acetyl Aspartat, PFC: Präfrontalkortex, SG: Substantia grisea, VLPFC: Ventrolateraler Präfrontalkortex, VMPFC: Ventromedialer Präfrontalkortex

6.5. Zukünftige Studien

Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Psychopharmaka und der Gehirnstruktur bei Bipolaren Störungen sind bei Lithium am besten untersucht. Dennoch zeigen Reviews (2012, 2015) zu diesem gesamten Thema auf, dass die meisten Studien keine signifikanten Ergebnisse darbieten (3,108). Hafeman et al. (2012) berichteten beispielsweise in Ihrer Review, dass bei 24 von 44 Studien (55%) keine signifikanten Effekte für PatientInnen unter Lithiumtherapie nachgewiesen werden konnten (3). Eine jüngst veröffentlichte Review deklariert dennoch eine Evidenz ersten Grades für die Korrelation zwischen der Lithiumtherapie und spezifischen, in erster Linie substanzerhaltenden Effekte auf die strukturelle Bildgebung im Bereich des ZNS (225). Eine weitere neue Review trägt wirkstoffspezifische Veränderungen der neuronalen Aktivität mittels Phasenprophylaktika zusammen (203). Letztlich nennen sämtliche AutorInnen potentielle Gründe für das insgesamt mehrheitliche Ausbleiben von signifikanten Ergebnissen und empfehlen ein geeignetes Design für Forschungsleistungen in diesem Bereich. Gründe könnten Confounder, wie zum Beispiel Polypharmazie oder heterogene Studienkollektive darstellen (108). Auffällig ist, dass oftmals Untersuchungen mit einem Querschnittsdesign eine Nullhypothese nicht widerlegen können.(108) Hierbei verweisen die verschiedenen Autoren auf die Sinnhaftigkeit von prospektiven Langzeit-Studien mit intraindividuellen Wiederholungsaufnahmen, da es sich bei der Änderung der Gehirnstruktur durch Psychopharmaka um ein dynamisches Geschehen handelt (3,108). In Querschnittsstudien könne dieser Verlauf nicht untersucht werden, sie sind daher mit wenig „Power“ ausgestattet. Psychopharmaka können weiter einen „normalisierenden“ Effekt auf die Gehirnstruktur von erkrankten ProbandInnen haben, wodurch keine oder nicht signifikante Daten im Vergleich zu Kontrollpersonen erhoben werden. Es kann unter diesen Umständen durch Fehlinterpretationen zu β -Fehlern kommen, da die Nullhypothese fälschlicherweise beibehalten wird (3). Andere Empfehlungen für neue Forschungsleistungen sind:

- Die Dokumentation der Medikation bei PatientInnen, der Methodik, sowie die Auswahl einer speziellen Variablen in der Analyse (zum Beispiel „Lithium“ versus „kein Lithium“ oder „Lithium“ versus „Valproat“ im Medikationsprofil der ProbandInnengruppen) um das Problem der Polypharmazie als Confounder zu bewältigen. Optimaler Weise sollten zudem auch frühere Medikamenteneinnahmen dokumentiert werden, da eine längere Exposition die Gehirnstruktur ebenfalls beeinflussen kann (3).
- Wenn möglich, das Replizieren von Ergebnissen in einer Teilgruppe von nicht therapierten PatientInnen im Vergleich zu Kontrollpersonen im Rahmen der Sekundäranalyse (3).
- In einer prospektiven klinischen Studie sollten immer mehrere Medikamente miteinander verglichen werden um zwischen medikamentenspezifischen Effekten und genereller klinischer Verbesserung unterscheiden zu können. Gesunde Kontrollen sollen herangezogen werden, um bewerten zu können ob die Effekte der Medikamente „normalisierend“ wirken oder anders (3).
- Es sollten bei Langzeitstudien verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen (fMRI, DTI, sMRT) um die Zusammenhänge zwischen strukturellen und funktionellen Veränderungen besser verstehen zu können (3).
- Kollaborationen von Forschungsgruppen zur Erhöhung der Kohortengröße, wodurch Forschungsergebnisse eine größere „Power“ erhalten könnten (108). Hier gibt es beispielsweise die IGSLi (International Group for the Study of Lithium Treated Patients). Oftmals liegen die Kohortengrößen im unteren zweistelligen Bereich (3).
- Langzeitstudien mit randomisierter Vergabe von Psychopharmaka in Form von Monotherapie an PatientInnen (108).
- Die Anwendung einer Placebokontrolle. Die Wichtigkeit dieses Instrumentes zeigte sich beispielsweise in einer funktionellen Studie zum Wirkstoff Quetiapin (211). Hier zeigte die QuetiapinGruppe, als auch die Placebogruppe gleichsame Veränderungen im Rahmen der spektroskopischen Untersuchungen. Diese Erkenntnis war dahingehend bedeutsam, dass nun die Veränderungen eher der Änderung des Krankheitszustandes zugeordnet wurden, als dem Wirkstoff an sich.

Speziell sei darauf hingewiesen, dass ein Studiendesign in welchem (noch) nicht therapierte PatientInnenkollektive mit therapierten Kollektiven verglichen werden laut Hafeman et al. keinen idealen Versuchsaufbau darstelle, da jene PatientInnen die eine Krankheitsepisode ohne Medikamente zu bewältigen vermögen, auch jenes Kollektiv darstellen, die wahrscheinlich einen schwächer ausgeprägten Krankheitsverlauf zeigen als jenes Kollektiv, die ein Absetzen Ihrer Medikation nicht ohne Rückfall beziehungsweise Rezidiv tolerieren würden. Somit wäre ein solches Studiendesign nicht repräsentativ für das Gesamtkollektiv der Personen die an einer Bipolar Affektiven Störung erkrankt sind. Gerade aber jene PatientInnen mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik seien ein wichtiges Kollektiv in der Forschung, auch im Hinblick auf die Entwicklung neuer Medikamente (3).

6.6. Limitationen

Hier möchte ich die Limitationen der Studiendesigns der in Kapitel 5 angeführten Untersuchungen darstellen.

Es zeigte sich zu einen, dass keine Trennung der verschiedenen bipolar affektiven Störungen vorgenommen wurden (Bipolar I versus Bipolar II). Zum anderen ist die statistische Power durch die teilweise sehr kleine Kohortengröße beschränkt. Des Weiteren habe ich in dieser Literaturrecherche auch Studien mit pädiatrischen Kohorten miteinbezogen. Außerdem wurden etwaige geschlechterspezifische Unterschiede bei keiner Studie berücksichtigt. Schließlich wurden bei mehreren Studien der Zusammenhang zwischen klinischen Outcome und zentralnervösen Veränderungen nicht dargestellt (109,115,176,273).

6.7. Schlussworte

Es kann als evident angesehen werden, dass es zwei Faktoren – nämlich die Wirkstoffe der Phasenprophylaktika, als auch die bipolare Störung selbst – für die strukturellen und funktionellen Veränderungen im Rahmen der bipolar affektiven Störung gibt. Deren Art der Veränderung stehen sich besonders bei der strukturellen Bildgebung mehrfach diametral gegenüber. So wirkt vereinfacht beschrieben die Pathophysiologie der bipolar affektiven Störung reduzierend, und die Phasenprophylaktika wirken (mit Ausnahme der Antipsychotika) eher normalisierend auf das Volumen des ZNS. Meiner Ansicht nach sind die Ergebnisse bezüglich des Lithiums im Bereich der strukturellen Bildgebung (da hohe Evidenz) und der ^7Li -Magnetspektroskopie (da potentielle klinische Relevanz) besonders interessenweckend.

Insbesondere im Rahmen der funktionellen Bildgebung kommt zudem noch ein dritter Einflussfaktor auf die Bildgebung zum Tragen: Hier sollten sich Forschende in diesem Gebiet bewusst sein, dass neben Erkrankung und Phasenprophylaxe auch das pharmakologisch-unabhängige Abklingen einer Krankheitsepisode eine wirkstoffbedingte Änderung der neuronalen Funktionalität vortäuschen kann. Aus diesem Grunde wäre vor allem ein placebo-kontrolliertes Studiendesign (wie in Kapitel 6.6. bereits erwähnt) obligat, um hier pharmakologische Effekte sicher zuordnen zu können.

Abschließend möchte ich die lesende Person einladen zu reflektieren, inwiefern es sich nach aktueller Datenlage bei der Thematik meiner Diplomarbeit um ein akademisches Interesse oder um eine patientenorientierte Fragestellung handelt, welche in Zukunft einen Beitrag zur Optimierung der Therapie von erkrankten Personen leisten könnte. Letzteres war nach meiner Ansicht leider nicht immer eindeutig gegeben.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Phillips ML, Frank E. Redefining bipolar disorder: toward DSM-V. *Am J Psychiatry* 2006;163(7):1135-1136.
- (2) Phillips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ. Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2008 Mar;165(3):313-320.
- (3) Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord* 2012 Jun;14(4):375-410.
- (4) Geschichte der Psychiatrie. 2016; Available at: https://de.wikipedia.org/wiki/Geschichte_der_Psychiatrie.
- (5) Gert Postel. 2016; Available at: https://de.wikipedia.org/wiki/Gert_Postel.
- (6) TED. 2016; Available at: <https://www.ted.com/>.
- (7) Thomas Melle. Available at: https://de.wikipedia.org/wiki/Thomas_Melle.
- (8) Trepel M. Grundlagen, Begriffe und Definitionen. In: Trepel M, editor. *Neuroanatomie*. 5. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2012. p. 1-16.
- (9) Filler T, Pera F, Anderhuber F. Allgemeine Anatomie. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 19. Auflage ed. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2012. p. 11-83.
- (10) Speckmann E, Hescheler J, Köhling R. Allgemeine Neurophysiologie. In: Speckmann E, Hescheler J, Köhling R, editors. *Physiologie*. 6. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2013. p. 16-53.
- (11) Lüllmann-Rauch R, Asan E. 9.2. Bauelemente des Nervensystems. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E, editors. *Histologie*. 5. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015. p. 191-214.
- (12) Draguhn A. Membranpotential und Signalübertragung in Zellverbänden. In: Kurtz A, Pape H, Silbernagl C, editors. *Physiologie*. 7. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014. p. 86-132.
- (13) Laux G, Dietmaier O. Neurobiochemische Grundlagen. In: Laux G, Dietmaier O, editors. *Praktische Psychopharmakotherapie*. 6. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2012. p. 19-26.
- (14) Bechmann I, Nitsch R. Zentrales Nervensystem, Systema nervosum centrale, Gehirn, Encephalon und Rückenmark, Medulla spinalis. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 19. Auflage ed. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2012. p. 945-1126.

- (15) Trepel M. Übersicht über Gliederung und Außenansicht des Gehirns. In: Trepel M, editor. Neuroanatomie. 5. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2012. p. 109-113.
- (16) Trepel M. Liquor., Ventrikelsystem und Hirnhäute. In: Trepel M, editor. Neuroanatomie. 5. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2012. p. 265-274.
- (17) Trepel M. Großhirn (Telencephalon) und funktionelle Bahnsysteme. In: Trepel M, editor. Neuroanatomie. 5. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2012. p. 220-261.
- (18) Jäncke L. Lehrbuch kognitive Neurowissenschaften. 1. Auflage ed. Zürich: Verlag Hans Huber; 2013.
- (19) Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Groshirnrinde. : Barth; 1909.
- (20) Aydin B, Yurt A, Gökmen N, Renshaw P, Olson D, Yildiz A. Trait-related alterations of N-acetylaspartate in euthymic bipolar patients: A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord* 2016;206:315-320.
- (21) Strakowski S, Delbello M, Adler C. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005;10(1):105-116.
- (22) Bogerts B, Walter M. Funktionell-neuroanatomische und neuropathologische Grundlagen psychischer Erkrankungen. In: Müller H-, Laux G, Kapfhammer H-, editors. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 1: Allgemeine Psychiatrie. 4., erweiterte und vollständig neu bearbeitete Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2011. p. 167-216.
- (23) Trepel M. Zwischenhirn (Diencephalon). In: Trepel M, editor. Neuroanatomie. 5. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2012. p. 179-197.
- (24) Förstl H, Hautzinger M, Roth G. Neurobiologie psychischer Störungen. : Springer-Verlag; 2006.
- (25) Karlsgodt KH, van Erp TG, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD. Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63(5):512-518.
- (26) Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, et al. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain* 2007;130(3):630-653.
- (27) Miller R. Cortico-Hippocampal Interplay and the Representation of Contexts in the Brain. 1. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 1991.
- (28) Laux G, Bauer M. Bipolare affektive Störungen. In: Möller H, Laux G, Kapfhammer H, editors. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychiatrie Band 2: spezielle Psychiatrie. 4., erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2011. p. 461-496.
- (29) Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005 May;186:364-366.

- (30) Rothenhäusler H, Täschner K. Affektive Störungen. In: Rothenhäusler H, Täschner K, editors. Kompendium praktische Psychiatrie. 2. Auflage ed. Wien: Springer-Verlag; 2007,2013. p. 298-332.
- (31) Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):133-146.
- (32) Sasse J, Pilhatsch M, Forsthoff A, Grunze H, Neutze J, Pfennig A, et al. Spezifische Behandlungsaspekte bipolar erkrankter Frauen. *Nervenarzt* 2009;80(3):263-272.
- (33) Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord* 2012;141(1):1-10.
- (34) López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002;52(2):93-100.
- (35) Matsuo K, Kopecek M, Nicoletti M, Hatch J, Watanabe Y, Nery F, et al. New structural brain imaging endophenotype in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2012;17(4):412-420.
- (36) Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP, Nicoletti MA, Mallinger AG, Frank E, et al. Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry* 2004;56(7):467-475.
- (37) Eker C, Simsek F, Yilmazer EE, Kitis O, Cinar C, Eker OD, et al. Brain regions associated with risk and resistance for bipolar I disorder: a voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings. *Bipolar Disord* 2014;16(3):249-261.
- (38) Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(3):254-260.
- (39) Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(9):1017-1032.
- (40) Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009 Sep;195(3):194-201.
- (41) Hibar D, Westlye LT, van Erp TG, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2016.
- (42) Sandoval H, Soares JC, Mwangi B, Asonye S, Alvarado LA, Zavala J, et al. Confirmation of MRI anatomical measurements as endophenotypic markers for bipolar disorder in a new sample from the NIMH Genetics of Bipolar Disorder in Latino Populations study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2016;247:34-41.

- (43) Abe C, Ekman CJ, Sellgren C, Petrovic P, Ingvar M, Landen M. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: a longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder 1. *Brain* 2015 Nov;138(Pt 11):3440-3448.
- (44) Otten M, Meeter M. Hippocampal structure and function in individuals with bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2015 Mar 15;174:113-125.
- (45) Haukvik UK, Westlye LT, Mørch-Johnsen L, Jørgensen KN, Lange EH, Dale AM, et al. In vivo hippocampal subfield volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2015;77(6):581-588.
- (46) Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Focus* 2011.
- (47) Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999 Jun 15;19(12):5034-5043.
- (48) Ladouceur CD, Almeida JR, Birmaher B, Axelson DA, Nau S, Kalas C, et al. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2008;47(5):532-539.
- (49) Pfeifer JC, Welge J, Strakowski SM, Adler C, Delbello MP. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2008;47(11):1289-1298.
- (50) Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KRR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: a meta-analysis and review. *International review of psychiatry* 2009;21(4):394-409.
- (51) Birner A, Seiler S, Lackner N, Bengesser SA, Queissner R, Fellendorf FT, et al. Cerebral white matter lesions and affective episodes correlate in male individuals with bipolar disorder. *PloS one* 2015;10(8):e0135313.
- (52) Ambrosi E, Chiapponi C, Sani G, Manfredi G, Piras F, Caltagirone C, et al. White matter microstructural characteristics in Bipolar I and Bipolar II Disorder: A diffusion tensor imaging study. *J Affect Disord* 2016;189:176-183.
- (53) Nortje G, Stein DJ, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;150(2):192-200.
- (54) Ha TH, Her JY, Kim JH, Chang JS, Cho HS, Ha K. Similarities and differences of white matter connectivity and water diffusivity in bipolar I and II disorder. *Neurosci Lett* 2011;505(2):150-154.
- (55) Liao Y, Yang C, Kuang W, Du M, Yue Q, Kemp GJ. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 2013;38(1):49.

- (56) Yip SW, Chandler RA, Rogers RD, Mackay CE, Goodwin GM. White matter alterations in antipsychotic-and mood stabilizer-naive individuals with bipolar II/NOS disorder. *NeuroImage: Clinical* 2013;3:271-278.
- (57) Konradi C, Zimmerman EI, Yang CK, Lohmann KM, Gresch P, Pantazopoulos H, et al. Hippocampal interneurons in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(4):340-350.
- (58) Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49(9):741-752.
- (59) Chitty KM, Lagopoulos J, Lee RS, Hickie IB, Hermens DF. A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy and mismatch negativity in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23(11):1348-1363.
- (60) Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 2012;14(5):478-487.
- (61) Xu J, Dydak U, Harezlak J, Nixon J, Dziedzic M, Gunn AD, et al. Neurochemical abnormalities in unmedicated bipolar depression and mania: A 2D 1 H MRS investigation. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2013;213(3):235-241.
- (62) Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Gössling M, Arolt V, Heindel W, et al. Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;168(3):344-346.
- (63) Kraguljac NV, Reid M, White D, Jones R, den Hollander J, Lowman D, et al. Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder—a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2012;203(2):111-125.
- (64) Olvera RL, Caetano SC, Fonseca M, Nicoletti M, Stanley JA, Chen HH, et al. Low levels of N-acetyl aspartate in the left dorsolateral prefrontal cortex of pediatric bipolar patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(4):461-473.
- (65) Sassi RB, Stanley JA, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS, et al. Reduced NAA levels in the dorsolateral prefrontal cortex of young bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2005;162(11):2109-2115.
- (66) Port JD, Unal SS, Mrazek DA, Marcus SM. Metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder: a 3T CSF-corrected magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2008;162(2):113-121.
- (67) Cao B, Stanley JA, Selvaraj S, Mwangi B, Passos IC, Zunta-Soares GB, et al. Evidence of altered membrane phospholipid metabolism in the anterior cingulate cortex and striatum of patients with bipolar disorder I: A multi-voxel 1 H MRS study. *J Psychiatr Res* 2016.

- (68) Slaney C, Propper L, Schmidt M, Carrey N, Duffy A, Alda M. A comparison of affected and unaffected relatives of patients with bipolar disorder using proton magnetic resonance spectroscopy. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 2008;33(6):531.
- (69) Strakowski S, Delbello M, Adler C. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005;10(1):105-116.
- (70) Li C, Hsieh J, Wang S, Yang B, Bai Y, Lin W, et al. Differential relations between fronto-limbic metabolism and executive function in patients with remitted bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2012;14(8):831-842.
- (71) Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord* 2012;14(4):313-325.
- (72) Foland LC, Altshuler LL, Bookheimer SY, Eisenberger N, Townsend J, Thompson PM. Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2008;162(1):27-37.
- (73) Altshuler L, Bookheimer S, Proenza MA, Townsend J, Sabb F, Firestone A, et al. Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 2005.
- (74) Chen C, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13(1):1-15.
- (75) Brady RO, Masters GA, Mathew IT, Margolis A, Cohen BM, Öngür D, et al. State dependent cortico-amygdala circuit dysfunction in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016;201:79-87.
- (76) Townsend JD, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, Moody TD, Eisenberger NI, Fischer JS, et al. Deficits in inferior frontal cortex activation in euthymic bipolar disorder patients during a response inhibition task. *Bipolar Disord* 2012;14(4):442-450.
- (77) Liu J, Blond BN, van Dyck LI, Spencer L, Wang F, Blumberg HP. Trait and state corticostriatal dysfunction in bipolar disorder during emotional face processing. *Bipolar Disord* 2012;14(4):432-441.
- (78) Almeida JR, Mechelli A, Hassel S, Versace A, Kupfer DJ, Phillips ML. Abnormally increased effective connectivity between parahippocampal gyrus and ventromedial prefrontal regions during emotion labeling in bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2009;174(3):195-201.
- (79) Strakowski SM, Adler CM, Cerullo MA, Eliassen JC, Lamy M, Fleck DE, et al. Magnetic resonance imaging brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task. *Early intervention in psychiatry* 2008;2(4):225-233.
- (80) Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord* 2004;82(2):191-201.

- (81) Strakowski SM, Eliassen JC, Lamy M, Cerullo MA, Allendorfer JB, Madore M, et al. Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. *Biol Psychiatry* 2011;69(4):381-388.
- (82) Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EE, et al. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66(5):516-521.
- (83) Marchand WR, Yurgelun-Todd D. Striatal structure and function in mood disorders: a comprehensive review. *Bipolar Disord* 2010;12(8):764-785.
- (84) Gründer G, Benkert O. *Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie*. 2. Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
- (85) Bengesser S, Lackner N, Birner A, Reininghaus B, Heilbronner U, Fuchs R, et al. Is the Molecular Clock Ticking Differently in Bipolar Disorder? *European Psychiatry* 2015;30:557.
- (86) Clark L, Goodwin GM. State-and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254(2):61-68.
- (87) Ellicott A, Hammen C, Gitlin M, Brown G, Jamison K. Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990 Sep;147(9):1194-1198.
- (88) Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. 10. Auflage ed. Bern: Hogrefe Verlag; 2015.
- (89) Schläpfer T, Bauer M. Bipolare Störungen (ICD-10 F3). In: Vorderholzer U, Hohagen F, editors. *Therapie psychischer Erkrankungen* State of the Art. 11. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2016. p. 212-234.
- (90) Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A. *Die Lithiumtherapie: Nutzen, Risiken, Alternativen*. 2. Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1997.
- (91) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Nervensystem. In: Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P, editors. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 10. Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2013. p. 133-342.
- (92) Chuang D, Chen R, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V, et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord* 2002;4(2):129-136.
- (93) Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4(11):1313-1317.
- (94) Chen DF, Schneider GE, Martinou J, Tonegawa S. Bcl-2 promotes regeneration of severed axons in mammalian CNS. 1997.

- (95) Möller H, Grunze H, Broich K. Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(1):1-16.
- (96) Amsterdam JD, Garcia-España F. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. *J Affect Disord* 2000;59(3):225-229.
- (97) Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke J. A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989.
- (98) Tondo L, Isacson G, Baldessarini RJ. Suicidal behaviour in bipolar disorder. *CNS drugs* 2003;17(7):491-511.
- (99) Reiser M, Kuhn F, Debus J. *Duale Reihe Radiologie. 3. Auflage ed.* New York: Thieme Stuttgart; 2011.
- (100) Kauffmann G, Moser E, Sauer R. *Radiologie. 3. Auflage ed.* München: Urban & Fischer Verlag; 2006.
- (101) Jäncke L, Heuer H, Rösler F, Tack WH. *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften. 1. Auflage ed.* Stuttgart: Kohlhammer; 2005.
- (102) Backens M. Grundlagen der MR-Spektroskopie. *Radiologe* 2010;50(9):767-774.
- (103) Lee J, Adler C, Norris M, Chu W, Fugate EM, Strakowski SM, et al. 4-T 7Li 3D MR spectroscopy imaging in the brains of bipolar disorder subjects. *Magnetic resonance in medicine* 2012;68(2):363-368.
- (104) Nanz D. Diffusionsbildgebung. In: Weishaupt D, Köchli V, Marincek B, editors. *Wie funktioniert MRI?. 7. Auflage ed.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 99-104.
- (105) Goebel R, Zimmerman J. Pfadfinder durch die weiße Substanz. *SdW* 2011 18.05.2011;Gehirn & Geist(6).
- (106) Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR Biomed* 2002;15(7-8):435-455.
- (107) Le Bihan D, Mangin J, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging* 2001;13(4):534-546.
- (108) McDonald C. Brain Structural Effects of Psychopharmacological Treatment in Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(4):445-457.
- (109) Moore GJ, Bebhuk JM, Wilds IB, Chen G, Menji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *The Lancet* 2000;356(9237):1241-1242.

- (110) Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA, Zajac-Benitez C, Quiroz JA, Uhde TW, et al. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009 Apr 21;70(5):699-705.
- (111) Selek S, Nicoletti M, Zunta-Soares GB, Hatch JP, Nery FG, Matsuo K, et al. A longitudinal study of fronto-limbic brain structures in patients with bipolar I disorder during lithium treatment. *J Affect Disord* 2013;150(2):629-633.
- (112) Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, Yoon SJ, Friedman SD, Dunner DL, et al. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(8):1743-1750.
- (113) Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP, Mills NP, Weber WA, Fleck D, et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13(4):396-405.
- (114) Benedetti F, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, Falini A, Colombo C, et al. Opposite effects of suicidality and lithium on gray matter volumes in bipolar depression. *J Affect Disord* 2011;135(1):139-147.
- (115) Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT, et al. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;195(3):357-367.
- (116) Simonetti A, Sani G, Dacquino C, Piras F, De Rossi P, Caltagirone C, et al. Hippocampal subfield volumes in short-and long-term lithium-treated patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2016.
- (117) Hartberg CB, Jørgensen KN, Haukvik UK, Westlye LT, Melle I, Andreassen OA, et al. Lithium treatment and hippocampal subfields and amygdala volumes in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17(5):496-506.
- (118) Giakoumatos C, Nanda P, Mathew I, Tandon N, Shah J, Bishop J, et al. Effects of lithium on cortical thickness and hippocampal subfield volumes in psychotic bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2015;61:180-187.
- (119) Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne ME, Moo-Young M. Hippocampal volume measurement in older adults with bipolar disorder. *The American journal of geriatric psychiatry* 2004;12(6):613.
- (120) van Erp TG, Thompson PM, Kieseppä T, Bearden CE, Marino AC, Hoftman GD, et al. Hippocampal morphology in lithium and non-lithium-treated bipolar I disorder patients, non-bipolar co-twins, and control twins. *Hum Brain Mapp* 2012;33(3):501-510.
- (121) Höschl C, Alda M. Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium: a meta-analysis. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 2012;37(5):333.

- (122) Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Höschl C, Blagdon R, et al. Hippocampal volumes in bipolar disorders: opposing effects of illness burden and lithium treatment. *Bipolar Disord* 2012;14(3):261-270.
- (123) Savitz J, Nugent AC, Bogers W, Liu A, Sills R, Luckenbaugh DA, et al. Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: the impact of medication. *Neuroimage* 2010;49(4):2966-2976.
- (124) Usher J, Menzel P, Schneider-Axmann T, Kemmer C, Reith W, Falkai P, et al. Increased right amygdala volume in lithium-treated patients with bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(2):119-124.
- (125) Foland-Ross LC, Thompson PM, Sugar CA, Narr KL, Penfold C, Vasquez RE, et al. Three-dimensional mapping of hippocampal and amygdalar structure in euthymic adults with bipolar disorder not treated with lithium. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2013;211(3):195-201.
- (126) Hajek T, Kopecek M, Alda M. Relevance of brain plasticity to neuroprogression and staging of bipolar disorders—opposing effects of illness burden and lithium treatment. *European Psychiatry* 2016;33:S7.
- (127) Radenbach K, Flaig V, Schneider-Axmann T, Usher J, Reith W, Falkai P, et al. Thalamic volumes in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260(8):601-607.
- (128) Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al. Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 2002;329(2):243-245.
- (129) Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010;67(11):1097-1105.
- (130) Germana C, Kempton M, Sarnicola A, Christodoulou T, Haldane M, Hadjulis M, et al. The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122(6):481-487.
- (131) Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M, et al. Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(1):7-16.
- (132) Benedetti F, Poletti S, Radaelli D, Locatelli C, Pirovano A, Lorenzi C, et al. Lithium and GSK-3 β promoter gene variants influence cortical gray matter volumes in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232(7):1325-1336.
- (133) Wang F, Kalmar JH, Womer FY, Edmiston EE, Chepenik LG, Chen R, et al. Olfactocentric paralimbic cortex morphology in adolescents with bipolar disorder. *Brain* 2011 Jul;134(Pt 7):2005-2012.
- (134) Walterfang M, Wood AG, Barton S, Velakoulis D, Chen J, Reutens DC, et al. Corpus callosum size and shape alterations in individuals with bipolar disorder and their

first-degree relatives. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(6):1050-1057.

(135) Emsell L, Langan C, Van Hecke W, Barker GJ, Leemans A, Sunaert S, et al. White matter differences in euthymic bipolar I disorder: a combined magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging voxel-based study. *Bipolar Disord* 2013;15(4):365-376.

(136) Kim D, Cho HB, Dager SR, Yurgelun-Todd DA, Yoon S, Lee JH, et al. Posterior cerebellar vermal deficits in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;150(2):499-506.

(137) Macritchie KA, Lloyd AJ, Bastin ME, Vasudev K, Gallagher P, Eyre R, et al. White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2010 Jan;196(1):52-58.

(138) Sussmann JE, Lymer GKS, McKirdy J, Moorhead TWJ, Maniega SM, Job D, et al. White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disord* 2009;11(1):11-18.

(139) Benedetti F, Absinta M, Rocca MA, Radaelli D, Poletti S, Bernasconi A, et al. Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13(4):414-424.

(140) Benedetti F, Bollettini I, Barberi I, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, et al. Lithium and GSK3- β promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(2):313-327.

(141) Benedetti F, Bollettini I, Poletti S, Locatelli C, Lorenzi C, Pirovano A, et al. White matter microstructure in bipolar disorder is influenced by the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR. *Genes, Brain and Behavior* 2015;14(3):238-250.

(142) Gildengers AG, Butters MA, Aizenstein HJ, Marron MM, Emanuel J, Anderson SJ, et al. Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17(3):248-256.

(143) Haarman B. *Diffusion Tensor Imaging in Euthymic Bipolar*. 2016.

(144) Emsell L, Langan C, Van Hecke W, Barker GJ, Leemans A, Sunaert S, et al. White matter differences in euthymic bipolar I disorder: a combined magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging voxel-based study. *Bipolar Disord* 2013;15(4):365-376.

(145) Sarrazin S, Poupon C, Linke J, Wessa M, Phillips M, Delavest M, et al. A multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar I disorder: psychotic features and interhemispheric disconnectivity. *JAMA psychiatry* 2014;71(4):388-396.

(146) Colla M, Schubert F, Bubner M, Heidenreich J, Bajbouj M, Seifert F, et al. Glutamate as a spectroscopic marker of hippocampal structural plasticity is elevated in long-term euthymic bipolar patients on chronic lithium therapy and correlates inversely with diurnal cortisol. *Mol Psychiatry* 2009;14(7):696-704.

(147) Machado-Vieira R, Gattaz WF, Zanetti MV, De Sousa RT, Carvalho AF, Soeiro-de-Souza MG, et al. A Longitudinal (6-week) 3T 1 H-MRS Study on the Effects of Lithium

Treatment on Anterior Cingulate Cortex Metabolites in Bipolar Depression. *European Neuropsychopharmacology* 2015;25(12):2311-2317.

(148) Soeiro-de-Souza MG, Henning A, Machado-Vieira R, Moreno RA, Pastorello BF, da Costa Leite C, et al. Anterior cingulate Glutamate–Glutamine cycle metabolites are altered in euthymic bipolar I disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2015;25(12):2221-2229.

(149) Zanetti MV, Otaduy MC, de Sousa RT, Gattaz WF, Busatto GF, Leite CC, et al. Bimodal effect of lithium plasma levels on hippocampal glutamate concentrations in bipolar II depression: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014 Oct 31;18(6):10.1093/ijnp/pyu058.

(150) Kato T, Inubushi T, Kato N. Prediction of lithium response by 31P-MRS in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000 Mar;3(1):83-85.

(151) Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Inubushi T. Alterations in brain phosphorous metabolism in bipolar disorder detected by in vivo 31 P and 7 Li magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 1993;27(1):53-59.

(152) Kato T, Murashita J, Kamiya A, Shioiri T, Kato N, Inubushi T. Decreased brain intracellular pH measured by 31P-MRS in bipolar disorder: a confirmation in drug-free patients and correlation with white matter hyperintensity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248(6):301-306.

(153) Machado-Vieira R, Otaduy M, Zanetti M, De Sousa R, Dias V, Leite C, et al. A Selective Association between Central and Peripheral Lithium Levels in Remitters in Bipolar Depression: A 3T-7Li Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Acta Psychiatr Scand* 2015.

(154) Kato T, Inubushi T, Takahashi S. Relationship of Lithium Concentrations: in the Brain Measured by Lithium-7: Magnetic Resonance Spectroscopy to: Treatment Response in Mania. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(5):330-335.

(155) Port JD, Rampton KE, Shu Y, Manduca A, Frye MA. Short TE 7Li-MRS confirms Bi-exponential lithium T2 relaxation in humans and clearly delineates two patient subtypes. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2013;37(6):1451-1459.

(156) Patel NC, DelBello MP, Cecil KM, Adler CM, Bryan HS, Stanford KE, et al. Lithium treatment effects on myo-inositol in adolescents with bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2006;60(9):998-1004.

(157) Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, et al. Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001;24(4):359-369.

(158) Friedman SD, Dager SR, Parow A, Hirashima F, Demopoulos C, Stoll AL, et al. Lithium and valproic acid treatment effects on brain chemistry in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56(5):340-348.

- (159) Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Strahl-Bevacqua J, et al. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1999.
- (160) Silverstone PH, McGrath BM. Lithium and valproate and their possible effects on the myo-inositol second messenger system in healthy volunteers and bipolar patients. *International Review of Psychiatry* 2009;21(4):414-423.
- (161) Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000;48(1):1-8.
- (162) Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC. Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(2):73-79.
- (163) Patel NC, DelBello MP, Cecil KM, Stanford KE, Adler CM, Strakowski SM. Temporal change in N-acetyl-aspartate concentrations in adolescents with bipolar depression treated with lithium. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18(2):132-139.
- (164) Krüger S, Alda M, Young LT, Goldapple K, Parikh S, Mayberg HS. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain responses to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):257-264.
- (165) Hollander E, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Berenguer J, Berlin HA, Chaplin W, et al. FDG-PET study in pathological gamblers. 1. Lithium increases orbitofrontal, dorsolateral and cingulate metabolism. *Neuropsychobiology* 2008;58(1):37-47.
- (166) Pallanti S, Haznedar MM, Hollander E, Licalzi EM, Bernardi S, Newmark R, et al. Basal Ganglia activity in pathological gambling: a fluorodeoxyglucose-positron emission tomography study. *Neuropsychobiology* 2010;62(2):132-138.
- (167) Forlenza OV, Coutinho AMN, Aprahamian I, Prando S, Mendes LL, Diniz BS, et al. Long-term lithium treatment reduces glucose metabolism in the cerebellum and hippocampus of nondemented older adults: an [18F] FDG-PET study. *ACS chemical neuroscience* 2014;5(6):484-489.
- (168) Strakowski SM, Eliassen JC, Lamy M, Cerullo MA, Allendorfer JB, Madore M, et al. Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. *Biol Psychiatry* 2011;69(4):381-388.
- (169) Singh MK, Chang KD, Mazaika P, Garrett A, Adleman N, Kelley R, et al. Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(1):15-24.
- (170) Dickstein DP, Gorrostieta C, Ombao H, Goldberg LD, Brazel AC, Gable CJ, et al. Fronto-temporal spontaneous resting state functional connectivity in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68(9):839-846.

- (171) Liu X, Akula N, Skup M, Brotman MA, Leibenluft E, McMahon FJ. A genome-wide association study of amygdala activation in youths with and without bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2010;49(1):33-41.
- (172) Saunders KE, Cipriani A, Rendell J, Attenburrow M, Nelissen N, Bilderbeck AC, et al. Oxford Lithium Trial (OxLith) of the early affective, cognitive, neural and biochemical effects of lithium carbonate in bipolar disorder: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17(1):1.
- (173) Atmaca M, Ozdemir H, Cetinkaya S, Parmaksiz S, Belli H, Poyraz AK, et al. Cingulate gyrus volumetry in drug free bipolar patients and patients treated with valproate or valproate and quetiapine. *J Psychiatr Res* 2007;41(10):821-827.
- (174) Mitsunaga MM, Garrett A, Howe M, Karchemskiy A, Reiss A, Chang K. Increased subgenual cingulate cortex volume in pediatric bipolar disorder associated with mood stabilizer exposure. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21(2):149-155.
- (175) Baloch HA, Hatch JP, Olvera RL, Nicoletti M, Caetano SC, Zunta-Soares GB, et al. Morphology of the subgenual prefrontal cortex in pediatric bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2010;44(15):1106-1110.
- (176) Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP, Mills NP, Weber WA, Fleck D, et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13(4):396-405.
- (177) Chang K, Karchemskiy A, Kelley R, Howe M, Garrett A, Adleman N, et al. Effect of divalproex on brain morphometry, chemistry, and function in youth at high-risk for bipolar disorder: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(1):51-59.
- (178) Versace A, Almeida JR, Hassel S, Walsh ND, Novelli M, Klein CR, et al. Elevated left and reduced right orbitomedial prefrontal fractional anisotropy in adults with bipolar disorder revealed by tract-based spatial statistics. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(9):1041-1052.
- (179) Marlinge E, Bellivier F, Houenou J. White matter alterations in bipolar disorder: potential for drug discovery and development. *Bipolar Disord* 2014 Mar;16(2):97-112.
- (180) Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Qiu M, et al. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. *Br J Psychiatry* 2008 Aug;193(2):126-129.
- (181) Sarrazin S, Poupon C, Linke J, Wessa M, Phillips M, Delavest M, et al. A multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar I disorder: psychotic features and interhemispheric disconnectivity. *JAMA psychiatry* 2014;71(4):388-396.
- (182) Canales-Rodríguez EJ, Pomarol-Clotet E, Radua J, Sarró S, Alonso-Lana S, Bonnín CDM, et al. Structural abnormalities in bipolar euthymia: a multicontrast molecular diffusion imaging study. *Biol Psychiatry* 2014;76(3):239-248.

- (183) Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EE, et al. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66(5):516-521.
- (184) Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Ogur E, Tezcan E. Hippocampal 1 H MRS in patients with bipolar disorder taking valproate versus valproate plus quetiapine. *Psychol Med* 2007;37(01):121-129.
- (185) Friedman SD, Dager SR, Parow A, Hirashima F, Demopoulos C, Stoll AL, et al. Lithium and valproic acid treatment effects on brain chemistry in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56(5):340-348.
- (186) Strawn JR, Patel NC, Chu W, Lee J, Adler CM, Kim MJ, et al. Glutamatergic effects of divalproex in adolescents with mania: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2012;51(6):642-651.
- (187) Croarkin PE, Thomas MA, Port JD, Baruth JM, Choi D, Abulseoud OA, et al. N-acetylaspartate normalization in bipolar depression after lamotrigine treatment. *Bipolar Disord* 2015;17(4):450-457.
- (188) Frye MA, Watzl J, Banakar S, O'Neill J, Mintz J, Davanzo P, et al. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(12):2490-2499.
- (189) Yatham LN, Liddle PF, Shiah I, Lam RW, Ngan E, Scarrow G, et al. PET study of [18F] 6-fluoro-L-dopa uptake in neuroleptic-and mood-stabilizer-naive first-episode nonpsychotic mania: effects of treatment with divalproex sodium. *Am J Psychiatry* 2002;159(5):768-774.
- (190) Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Adam MJ, Solomons K, Chinnapalli M, et al. A positron emission tomography study of the effects of treatment with valproate on brain 5-HT_{2A} receptors in acute mania. *Bipolar Disord* 2005;7(s5):53-57.
- (191) Nugent AC, Carlson PJ, Bain EE, Eckelman W, Herscovitch P, Manji H, et al. Mood stabilizer treatment increases serotonin type 1A receptor binding in bipolar depression. *J Psychopharmacol* 2013 Oct;27(10):894-902.
- (192) Nugent AC, Bain EE, Carlson PJ, Neumeister A, Bonne O, Carson RE, et al. Reduced post-synaptic serotonin type 1A receptor binding in bipolar depression. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23(8):822-829.
- (193) Pavuluri MN, Passarotti AM, Harral EM, Sweeney JA. Enhanced prefrontal function with pharmacotherapy on a response inhibition task in adolescent bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(11):1526-1534.
- (194) Chang KD, Wagner C, Garrett A, Howe M, Reiss A. A preliminary functional magnetic resonance imaging study of prefrontal-amygdalar activation changes in adolescents with bipolar depression treated with lamotrigine. *Bipolar Disord* 2008;10(3):426-431.

- (195) Pavuluri MN, Passarotti AM, Parnes SA, Fitzgerald JM, Sweeney JA. A pharmacological functional magnetic resonance imaging study probing the interface of cognitive and emotional brain systems in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(5):395-406.
- (196) Passarotti AM, Sweeney JA, Pavuluri MN. Fronto-limbic dysfunction in mania pre-treatment and persistent amygdala over-activity post-treatment in pediatric bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;216(4):485-499.
- (197) Jogia J, Haldane M, Cobb A, Kumari V, Frangou S. Pilot investigation of the changes in cortical activation during facial affect recognition with lamotrigine monotherapy in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2008 Mar;192(3):197-201.
- (198) Haldane M, Jogia J, Cobb A, Kozuch E, Kumari V, Frangou S. Changes in brain activation during working memory and facial recognition tasks in patients with bipolar disorder with Lamotrigine monotherapy. *European Neuropsychopharmacology* 2008;18(1):48-54.
- (199) Schneider MR, Klein CC, Weber W, Bitter SM, Elliott KB, Strakowski SM, et al. The effects of carbamazepine on prefrontal activation in manic youth with bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2014;223(3):268-270.
- (200) Pavuluri MN, Ellis JA, Wegbreit E, Passarotti AM, Stevens MC. Pharmacotherapy impacts functional connectivity among affective circuits during response inhibition in pediatric mania. *Behav Brain Res* 2012;226(2):493-503.
- (201) Pavuluri MN, Passarotti AM, Lu LH, Carbray JA, Sweeney JA. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder: fMRI outcomes. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2011;193(1):28-37.
- (202) Pavuluri MN, Passarotti AM, Fitzgerald JM, Wegbreit E, Sweeney JA. Risperidone and divalproex differentially engage the fronto-striato-temporal circuitry in pediatric mania: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2012;51(2):157-170. e5.
- (203) Laidi C, Houenou J. Brain functional effects of psychopharmacological treatments in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2016.
- (204) Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009 Sep;195(3):194-201.
- (205) Frazier JA, Hodge SM, Breeze JL, Giuliano AJ, Terry JE, Moore CM, et al. Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008 Jan;34(1):37-46.
- (206) Hartberg C, Sundet K, Rimol L, Haukvik U, Lange E, Nesvåg R, et al. Brain cortical thickness and surface area correlates of neurocognitive performance in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and healthy adults. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2011;17(06):1080-1093.

- (207) Jones LD, Payne ME, Messer DF, Beyer JL, MacFall JR, Krishnan KRR, et al. Temporal lobe volume in bipolar disorder: relationship with diagnosis and antipsychotic medication use. *J Affect Disord* 2009;114(1):50-57.
- (208) Kyriakopoulos M, Samartzis L, Dima D, Hayes D, Corrigall R, Barker G, et al. P03-111-Does antipsychotic medication affect white matter in schizophrenia and bipolar disorder? a review of diffusion tensor imaging literature. *European Psychiatry* 2011;26:1280.
- (209) Torgerson CM, Irimia A, Leow AD, Bartzokis G, Moody TD, Jennings RG, et al. DTI tractography and white matter fiber tract characteristics in euthymic bipolar I patients and healthy control subjects. *Brain imaging and behavior* 2013;7(2):129-139.
- (210) Adler CM, DelBello MP, Weber WA, Jarvis KB, Welge J, Chu WJ, et al. Neurochemical effects of quetiapine in patients with bipolar mania: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Psychopharmacol* 2013 Aug;33(4):528-532.
- (211) Chang K, DelBello M, Chu W, Garrett A, Kelley R, Mills N, et al. Neurometabolite effects of response to quetiapine and placebo in adolescents with bipolar depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22(4):261-268.
- (212) DelBello MP, Cecil KM, Adler CM, Daniels JP, Strakowski SM. Neurochemical effects of olanzapine in first-hospitalization manic adolescents: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(6):1264-1273.
- (213) Moore CM, Biederman J, Wozniak J, Mick E, Aleardi M, Wardrop M, et al. Mania, glutamate/glutamine and risperidone in pediatric bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study of the anterior cingulate cortex. *J Affect Disord* 2007;99(1):19-25.
- (214) Hall J, Whalley H, Marwick K, McKirdy J, Sussmann J, Romaniuk L, et al. Hippocampal function in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2010;40(05):761-770.
- (215) Trost S, Diekhof EK, Zvonik K, Lewandowski M, Usher J, Keil M, et al. Disturbed anterior prefrontal control of the mesolimbic reward system and increased impulsivity in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(8):1914-1923.
- (216) Wegbreit E, Ellis JA, Nandam A, Fitzgerald JM, Passarotti AM, Pavuluri MN, et al. Amygdala functional connectivity predicts pharmacotherapy outcome in pediatric bipolar disorder. *Brain connectivity* 2011;1(5):411-422.
- (217) Schneider MR, Adler CM, Whitsel R, Wade Weber BS M, Mills NP, Bitter SM, et al. The effects of ziprasidone on prefrontal and amygdalar activation in manic youth with bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2012;49(2):112.
- (218) Davis AK, DelBello MP, Eliassen J, Welge J, Blom TJ, Fleck DE, et al. Neurofunctional effects of quetiapine in patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 2015;17(4):444-449.

- (219) Heath PR, Shaw PJ. Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002;26(4):438-458.
- (220) Yoshizawa H, Gazes Y, Stern Y, Miyata Y, Uchiyama S. Characterizing the normative profile of 18 F-FDG PET brain imaging: Sex difference, aging effect, and cognitive reserve. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2014;221(1):78-85.
- (221) Pavuluri MN. Brain biomarkers of treatment for multi-domain dysfunction: pharmacological fMRI studies in pediatric mania. *Neuropsychopharmacology* 2015 Jan;40(1):249-251.
- (222) Almeida JR, Versace A, Hassel S, Kupfer DJ, Phillips ML. Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2010;67(5):414-421.
- (223) Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry* 2014 Aug;171(8):829-843.
- (224) Robinson JL, Monkul ES, Tordesillas-Gutiérrez D, Franklin C, Bearden CE, Fox PT, et al. Fronto-limbic circuitry in euthymic bipolar disorder: evidence for prefrontal hyperactivation. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2008;164(2):106-113.
- (225) Hajek T, Weiner MW. Neuroprotective Effects of Lithium in Human Brain? *Food for Thought. Curr Alzheimer Res* 2016;13(8):862-872.
- (226) Kohno T, Shiga T, Toyomaki A, Kusumi I, Matsuyama T, Inoue T, et al. Effects of lithium on brain glucose metabolism in healthy men. *J Clin Psychopharmacol* 2007 Dec;27(6):698-702.
- (227) Moncrieff J, Leo J. A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychol Med* 2010;40(09):1409-1422.
- (228) Aderhold V, Weinmann S, Hagele C, Heinz A. Frontal brain volume reduction due to antipsychotic drugs? *Nervenarzt* 2015 Mar;86(3):302-323.
- (229) Dell'Osso L, Del Grande C, Gesi C, Carmassi C, Musetti L. A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016;12:1687.
- (230) Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):740-754.
- (231) Quiroz JA, Machado-Vieira R, Zarate CA, Jr, Manji HK. Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects. *Neuropsychobiology* 2010;62(1):50-60.
- (232) Ferenczajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. The effect of lithium on hematopoietic, mesenchymal and neural stem cells. *Pharmacological Reports* 2016;68(2):224-230.

- (233) Makoukji J, Belle M, Meffre D, Stassart R, Grenier J, Shackleford G, et al. Lithium enhances remyelination of peripheral nerves. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012 Mar 6;109(10):3973-3978.
- (234) Mendes CT, Mury FB, de Sá Moreira E, Alberto FL, Forlenza OV, Dias-Neto E, et al. Lithium reduces Gsk3b mRNA levels: implications for Alzheimer disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(1):16-22.
- (235) Azim K, Butt AM. GSK3 β negatively regulates oligodendrocyte differentiation and myelination in vivo. *Glia* 2011;59(4):540-553.
- (236) Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Zhang L, et al. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci* 2003 Aug 13;23(19):7311-7316.
- (237) Yan X, Hou H, Wu L, Liu J, Zhou J. Lithium regulates hippocampal neurogenesis by ERK pathway and facilitates recovery of spatial learning and memory in rats after transient global cerebral ischemia. *Neuropharmacology* 2007;53(4):487-495.
- (238) Rajkowska G, Clarke G, Mahajan G, Licht CM, Werd HJ, Yuan P, et al. Differential effect of lithium on cell number in the hippocampus and prefrontal cortex in adult mice: a stereological study. *Bipolar Disord* 2016;18(1):41-51.
- (239) Cho Y, Cavalli V. HDAC signaling in neuronal development and axon regeneration. *Curr Opin Neurobiol* 2014;27:118-126.
- (240) Ookubo M, Kanai H, Aoki H, Yamada N. Antidepressants and mood stabilizers effects on histone deacetylase expression in C57BL/6 mice: brain region specific changes. *J Psychiatr Res* 2013;47(9):1204-1214.
- (241) Matsunaga S, Kishi T, Annas P, Basun H, Hampel H, Iwata N. Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis* 2015;48(2):403-410.
- (242) Phatak P, Shaldivin A, King L, Shapiro P, Regenold W. Lithium and inositol: effects on brain water homeostasis in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;186(1):41-47.
- (243) Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 2007;81(2):89-131.
- (244) Cousins DA, Aribisala B, Ferrier IN, Blamire AM. Lithium, gray matter, and magnetic resonance imaging signal. *Biol Psychiatry* 2013;73(7):652-657.
- (245) Monkul ES, Matsuo K, Nicoletti MA, Dierschke N, Hatch JP, Dalwani M, et al. Prefrontal gray matter increases in healthy individuals after lithium treatment: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett* 2007;429(1):7-11.
- (246) Brambilla P, Stanley JA, Sassi RB, Nicoletti MA, Mallinger AG, Keshavan MS, et al. 1H MRS study of dorsolateral prefrontal cortex in healthy individuals before and after lithium administration. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(10):1918-1924.

- (247) Vernon AC, Natesan S, Crum WR, Cooper JD, Modo M, Williams SC, et al. Contrasting effects of haloperidol and lithium on rodent brain structure: a magnetic resonance imaging study with postmortem confirmation. *Biol Psychiatry* 2012;71(10):855-863.
- (248) Josef Lichtinger. Quantitative Untersuchungen der lokalen Lithiumkonzentration im menschlichen Gehirn und ihr Bezug zu affektiven Störungen Technische Universität München; 2015.
- (249) Ramaprasad S, Ripp E, Pi J, Lyon M. Pharmacokinetics of lithium in rat brain regions by spectroscopic imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;23(8):859-863.
- (250) Nyul-Toth A, Suciu M, Molnar J, Fazakas C, Hasko J, Herman H, et al. Differences in the molecular structure of the blood-brain barrier in the cerebral cortex and white matter: an in silico, in vitro, and ex vivo study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016 Jun 1;310(11):H1702-14.
- (251) Rajan M, Rao KJ, Mamatha B, Rao R, Shanmugavelu P, Menon RB, et al. Quantification of trace elements in normal human brain by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *J Neurol Sci* 1997;146(2):153-166.
- (252) West IC, Rutherford PA, Thomas TH. Sodium-lithium countertransport: physiology and function. *J Hypertens* 1998;16(1):3-13.
- (253) Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry* 2015;20(6):661-670.
- (254) Mallinger AG, Frank E, Thase ME, Dippold CS, Kupfer DJ. Low rate of membrane lithium transport during treatment correlates with outcome of maintenance pharmacotherapy in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 1997;16(5):325-332.
- (255) Mallinger AG, Hanin I, Himmelhoch JM, Thase ME, Knopf S. Stimulation of cell membrane sodium transport activity by lithium: possible relationship to therapeutic action. *Psychiatry Res* 1987;22(1):49-59.
- (256) Konradi C, Eaton M, MacDonald ML, Walsh J, Benes FM, Heckers S. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(3):300-308.
- (257) Laursen UH, Pihakaski-Maunsbach K, Kwon TH, Ostergaard Jensen E, Nielsen S, Maunsbach AB. Changes of rat kidney AQP2 and Na,K-ATPase mRNA expression in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Nephron Exp Nephrol* 2004;97(1):e1-16.
- (258) Chiu CT, Wang Z, Hunsberger JG, Chuang DM. Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. *Pharmacol Rev* 2013 Jan 8;65(1):105-142.
- (259) Bachmann RF, Schloesser RJ, Gould TD, Manji HK. Mood stabilizers target cellular plasticity and resilience cascades. *Mol Neurobiol* 2005;32(2):173-202.

- (260) Chang YC, Rapoport SI, Rao JS. Chronic administration of mood stabilizers upregulates BDNF and bcl-2 expression levels in rat frontal cortex. *Neurochem Res* 2009;34(3):536-541.
- (261) Abelaira HM, Réus GZ, Ribeiro KF, Zappellini G, Ferreira GK, Gomes LM, et al. Effects of acute and chronic treatment elicited by lamotrigine on behavior, energy metabolism, neurotrophins and signaling cascades in rats. *Neurochem Int* 2011;59(8):1163-1174.
- (262) Dorph-Petersen K, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(9):1649-1661.
- (263) Vernon AC, Natesan S, Modo M, Kapur S. Effect of chronic antipsychotic treatment on brain structure: a serial magnetic resonance imaging study with ex vivo and postmortem confirmation. *Biol Psychiatry* 2011;69(10):936-944.
- (264) Konopaske GT, Dorph-Petersen K, Sweet RA, Pierri JN, Zhang W, Sampson AR, et al. Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2008;63(8):759-765.
- (265) Cotel M, Lenartowicz EM, Natesan S, Modo MM, Cooper JD, Williams SC, et al. Microglial activation in the rat brain following chronic antipsychotic treatment at clinically relevant doses. *European Neuropsychopharmacology* 2015;25(11):2098-2107.
- (266) Vernon AC, Crum WR, Lerch JP, Chege W, Natesan S, Modo M, et al. Reduced cortical volume and elevated astrocyte density in rats chronically treated with antipsychotic drugs—linking magnetic resonance imaging findings to cellular pathology. *Biol Psychiatry* 2014;75(12):982-990.
- (267) van Haren NE, Schnack HG, Cahn W, van den Heuvel, Martijn P, Lepage C, Collins L, et al. Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(9):871-880.
- (268) Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(4):361-370.
- (269) Ansell B, Dwyer D, Wood S, Bora E, Brewer W, Proffitt T, et al. Divergent effects of first-generation and second-generation antipsychotics on cortical thickness in first-episode psychosis. *Psychol Med* 2015;45(03):515-527.
- (270) Maćkowiak M, Dudys D, Chocyk A, Wedzony K. Repeated risperidone treatment increases the expression of NCAM and PSA-NCAM protein in the rat medial prefrontal cortex. *European Neuropsychopharmacology* 2009;19(2):125-137.
- (271) Roiz-Santiañez R, Suarez-Pinilla P, Crespo-Facorro B. Brain Structural Effects of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Systematic Review. *Current neuropharmacology* 2015;13(4):422-434.

(272) Nierenberg AA, Friedman ES, Bowden CL, Sylvia LG, Thase ME, Ketter T, et al. Lithium treatment moderate-dose use study (LiTMUS) for bipolar disorder: a randomized comparative effectiveness trial of optimized personalized treatment with and without lithium. *Am J Psychiatry* 2013;170(1):102-110.

(273) Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC, MacDonald K, Alda M, Young LT, et al. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(2):361-367.