

Diplomarbeit

**SCHALTZENTRALE HYPOTHALAMUS UND
BIPOLARE AFFEKTIVE STÖRUNG
Hypothalamusvolumen und Monoamine**

eingereicht von

Julia Teubl

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische
Medizin Graz**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. et scient.med. Susanne Bengesser,

Bakk.rer.nat.

&

Dr.med.univ. Stephan Seiler, PhD

Graz, 07.05.2018

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 07.05.2018

Julia Teubl eh

Danksagung

Ein großer Dank geht an meine Familie für ihren emotionalen Rückhalt und die liebevolle Begleitung auf meinem Lebensweg. Insbesondere bin ich meinen Eltern für ihre Unterstützung dankbar und dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht haben.

Ich möchte auch von ganzem Herzen meinem Freund David danken, der mich durch alle Facetten des Medizinstudiums hindurch begleitet hat und mir immer mit einem offenen Ohr und motivierenden Worten liebevoll zur Seite gestanden ist. Vor allem ist er mir während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit durch seine Ratschläge und Geduld eine große Stütze gewesen.

An dieser Stelle gebührt auch meinen Freunden und Freundinnen für ihre Unterstützung, Motivation und Hilfsbereitschaft während meiner Studienzeit ein großes Dankeschön.

Nicht zuletzt möchte ich auch meinen beiden BetreuerInnen Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. et scient.med. Susanne Bengesser, Bakk.rer.nat. und Dr.med.univ. Stephan Seiler, PhD einen großen Dank aussprechen. Sie sind sehr bemüht gewesen und haben versucht, meine Arbeit mit Anregungen und konstruktiver Kritik ständig zu verbessern. Ohne ihre Zeit, fachliche Expertise und Unterstützung hätte diese Arbeit nicht entstehen können.

Vielen Dank!

Zusammenfassung

Einleitung: Der Hypothalamus ist die bedeutendste Schalt- und Steuerzentrale vegetativer und endokrinologischer Funktionen. Er hält basale Körperfunktionen aufrecht, mediiert Stressreaktionen, ist der Haupttaktgeber zirkadianer Rhythmen und nimmt Einfluss auf die Stimmungsregulation. Das Ziel dieser Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen der bipolaren affektiven Störung und dem Hypothalamusvolumen im Magnetresonanztomogramm (MRT) zu untersuchen. Es wurde betrachtet, ob die Schwere der Erkrankung, reflektiert durch die Anzahl affektiver Phasen pro Jahr einen Einfluss auf das Hypothalamusvolumen hat. Da die Erkrankung potentiell auch mit veränderten Plasmaspiegeln von Katecholaminen einhergeht, wurde von uns auch ein Zusammenhang zwischen Katecholaminspiegeln und Hypothalamusvolumen untersucht.

Methoden: Von 86 PatientInnen mit einer nach den DSM-IV Kriterien diagnostizierten bipolaren affektiven Störung wurde der Hypothalamus in 3 Tesla MRT-Bildern vermessen. Das hierfür verwendete Segmentationsprotokoll kombinierte T1- und T2-gewichtete MRT-Bilder, die Segmentation wurde mit dem Programm ITK-Snap durchgeführt. Mittels multipler linearer Regressionsanalyse wurde der Effekt der Phasenanzahl auf das Hypothalamusvolumen untersucht. PatientInnen mit einem Rapid Cycling- Verlauf wurden in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt. Zusätzlich wurden aus Nüchtern-Blutproben von 57 ProbandInnen die Plasmawerte der Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin bestimmt. Diese Werte wurden statistisch auf eine Korrelation mit dem Hypothalamusvolumen untersucht.

Resultate: Die Phasenanzahl pro Jahr konnte nicht als signifikanter Prädiktor für das Hypothalamusvolumen identifiziert werden ($\beta = 0,006$, $p = 0,955$, 95% CI [-0,220, 0,233]). Es besteht kein Zusammenhang zwischen Katecholaminwerten und dem Hypothalamusvolumen. Noradrenalin ($\beta = -0,028$, $p = 0,845$, 95% CI [-0,309, 0,254]), Adrenalin ($\beta = -0,235$, $p = 0,082$, 95% CI [-0,502, 0,031]), Dopamin ($\beta = -0,032$, $p = 0,820$, 95% CI [-0,318, 0,253]).

Konklusion: Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass die Anzahl der affektiven Phasen pro Jahr das Hypothalamusvolumen nicht beeinflusst. Ebenfalls

besteht kein Zusammenhang zwischen den Plasmawerten der Katecholamine und dem Hypothalamusvolumen. Die Hypothese dieser Arbeit konnte zwar nicht bestätigt werden, aber weiterführende Forschungen mit größeren Fallzahlen und alternativen Neuroimaging-Methoden lassen noch Forschungspotential für die Zukunft offen.

Abstract

Introduction: The hypothalamus is the major control centre of vegetative and endocrine functions. It maintains homeostatic body functions, regulates stress responses, controls circadian rhythms and influences mood regulation. The purpose of this study was to investigate the relationship between bipolar disorder and the volume of the hypothalamus. We explored the influence of disease severity, as reflected by the number of affective episodes per year, on hypothalamic volume. Because there is evidence that patients with bipolar disorder show alterations in blood catecholamine levels, we analyzed a potential relationship between hypothalamic volume and the plasma levels of catecholamines.

Methods: 86 patients with a clinical diagnosed bipolar disorder were recruited for this study. From every participant the volume of the hypothalamus was calculated from 3D T1- and T2-weighted magnetic resonance images. By use of multiple linear regression analysis, we analyzed if the number of episodes per year relates to the hypothalamic volume. Patients with rapid cycling were excluded from the statistical analysis. We also gathered from fastening blood samples the values of noradrenalin, adrenalin and dopamine from 57 people in the blood plasma and investigated a relationship with the hypothalamic volume.

Results: The number of affective episodes per year could not be identified as a significant predictor for the hypothalamic volume ($\beta = 0.006$, $p = 0.955$, 95% CI [-0.220, 0.233]). We also found no significant correlation between the peripheral blood levels of noradrenalin ($\beta = -0.028$, $p = 0.845$, 95% CI [-0.309, 0.254]), adrenalin ($\beta = -0.235$, $p = 0.082$, 95% CI [-0.502, 0.031]) and dopamine ($\beta = -0.032$, $p = 0.820$, 95% CI [-0.318, 0.253]) and hypothalamic volume.

Conclusion: Our results suggest that the number of affective episodes per year does not affect hypothalamic volume. Furthermore, there was no correlation between blood catecholamine levels and hypothalamic volume. Further studies with a higher sample size or more sophisticated neuroimaging methods are warranted.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Danksagung | iii |
| Zusammenfassung | iv |
| Abstract | vi |
| Inhaltsverzeichnis | vii |
| Abkürzungsverzeichnis | ix |
| Abbildungsverzeichnis | xi |
| Tabellenverzeichnis | xii |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Bipolare Störung | 1 |
| 1.1.1 Epidemiologie | 2 |
| 1.1.2 Ätiopathogenese | 3 |
| 1.1.3 Symptome | 13 |
| 1.1.3 Diagnostik | 16 |
| 1.1.5 Therapie | 18 |
| 1.2 Hypothalamus | 22 |
| 1.2.1 Anatomie | 23 |
| 1.2.2 Funktion | 24 |
| 1.3 Hypothalamus und bipolare Störung | 26 |
| 2 Hypothesen | 28 |
| 3 Methoden | 29 |
| 3.1 StudienteilnehmerInnen | 29 |
| 3.2 Bestimmung der Katecholaminwerte | 30 |
| 3.2.1 Gewinnung der Blutproben | 30 |
| 3.2.2 Laborchemische Messung der Katecholaminwerte | 30 |
| 3.3 Magnetresonanztomographie | 31 |
| 3.3.1 Imaging Parameter | 31 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.4 | Hypothalamus Segmentation | 32 |
| 3.4.1 | Registrierungsverfahren | 32 |
| 3.4.2 | Segmentation..... | 32 |
| 3.5 | Berechnung des Hypothalamusvolumens | 38 |
| 3.6 | Statistische Analyse | 38 |
| 4 | Ergebnisse..... | 40 |
| 4.1 | Hypothalamusvolumen und Anzahl der affektiven Phasen | 41 |
| 4.2 | Hypothalamusvolumen und Katecholamine | 43 |
| 4.2.1 | Hypothalamusvolumen und Noradrenalin..... | 44 |
| 4.2.2 | Hypothalamusvolumen und Adrenalin | 46 |
| 4.2.3 | Hypothalamusvolumen und Dopamin | 47 |
| 5 | Diskussion | 50 |
| 5.1 | Hypothalamusvolumen und Phasenanzahl | 50 |
| 5.2 | Hypothalamusvolumen und Katecholamine | 52 |
| 5.3 | Limitationen..... | 54 |
| 5.3.1 | Hypothalamusvolumen | 54 |
| 5.3.2 | Katecholamine..... | 55 |
| 5.4 | Konklusion und Ausblick | 56 |
| 6 | Referenzen | 58 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| ACTH | Adrenocorticotropes-Hormon |
| APA | Amerikanische Psychiatrische Gesellschaft (engl. American Psychiatric Association) |
| ARNTL | Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1 |
| BDNF | Brain-derived neurotrophic Faktor |
| CACNA1C | Calcium channel, voltage dependent, L type, alpha-1C subunit |
| COMT | Catechol-O-methyltransferase |
| CRH | Corticotropin-Releasing-Hormon |
| CRY1-2 | Cytochrome Genes 1-2 |
| DSM-IV | Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) |
| ER-Stress | Endoplasmatischer Retikulum-Stress |
| GR | Glukokortikoidrezeptor |
| GSK3 β | Glycogen Synthase Kinase 3 β |
| GWAS | Genome-wide association study |
| HAMD | Hamilton Rating Scale for Depression |
| HHN-Achse | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography |
| ICD-10 | Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| MAOA | Monoaminoxidase-A |
| MNI | Montreal Neurological Institute |

| | |
|------------------|---|
| MRT | Magnetresonanztomogramm |
| NCAN | Neurocan |
| Ncl. | Nucleus |
| Ncll. | Nuclei |
| NPAS2 | Neuronal Per-Arnt-Sim domain-containing protein 2 |
| <i>PER1-3</i> | Period Genes 1-3 |
| PNMT | Phenylethanolamin-N-Methyltransferase |
| REM | Rapid Eye Movement |
| REV-ERB α | Retinoic acid-related orphan nuclear receptors |
| ROS | Reaktive Sauerstoffspezies (engl. Reaktiv Oxygen Species) |
| SCN | Nucleus suprachiasmaticus |
| SNPs | Single-Nukleotid-Polymorphismen |
| SOD | Superoxid-Dismutase |
| SSRI | Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren |
| TIV | Total Intracranial Volume |
| WHO | World Health Organisation |
| YMRS | Young Mania Rating Scale |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse.</i> | 6 |
| <i>Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des zirkadianen Systems.....</i> | 9 |
| <i>Abbildung 3: Schematische Darstellung der molekularen inneren Uhr.....</i> | 11 |
| <i>Abbildung 4: Schematische Darstellung des Hypothalamus und einiger seiner Kerne.....</i> | 24 |
| <i>Abbildung 5: Darstellung des Startpunktes für die Segmentation.....</i> | 33 |
| <i>Abbildung 6: Ausschnitte aus der Segmentation des Hypothalamus.</i> | 35 |
| <i>Abbildung 7: Boxplot der durchschnittlichen Anzahl der affektiven Phasen pro Jahr.</i> | 42 |
| <i>Abbildung 8: Streudiagramm mit Anzahl von affektiven Phasen pro Jahr und dem normalisierten Hypothalamusvolumen.</i> | 43 |
| <i>Abbildung 9:Boxplot der gemessenen Noradrenalinwerte im Plasma</i> | 45 |
| <i>Abbildung 10: Streudiagramm mit Plasmaspiegel von Noradrenalin und normalisierten Hypothalamusvolumen</i> | 45 |
| <i>Abbildung 11: Boxplot der gemessenen Adrenalinwerte im Plasma</i> | 46 |
| <i>Abbildung 12: Streudiagramm mit Plasmaspiegeln von Adrenalin und normalisierten Hypothalamusvolumen.</i> | 47 |
| <i>Abbildung 13: Boxplot der gemessenen Dopaminspiegel im Plasma.....</i> | 48 |
| <i>Abbildung 14: Streudiagramm mit Plasmaspiegeln von Dopamin und normalisierten Hypothalamusvolumen</i> | 49 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen von Lithium und Symptome einer Lithiumintoxikation nach (8)</i> | 20 |
| <i>Tabelle 2: Zusammenfassung der Landmarken des Segmentationsprotokolls nach (66)</i> | 36 |
| <i>Tabelle 3: Kohortenbeschreibung der Studiengruppe</i> | 40 |
| <i>Tabelle 4: Plasmaspiegel der Katecholamine ($M \pm SD$) und normalisiertes Hypothalamusvolumen ($M \pm SD$)</i> | 43 |
| <i>Tabelle 5: Statistische Ergebnisse der Plasmaspiegel der Katecholamine</i> | 44 |

1 Einleitung

1.1 Bipolare Störung

Die bipolare Störung ist eine die Stimmungslage betreffende Erkrankung, die sich durch phasenweises Schwanken der Stimmung, des Antriebs und der Aktivität auszeichnet. Die Betroffenen wechseln episodewise zwischen zwei entgegengesetzten Gefühlslagen oder Polen, daher rührt auch die Bezeichnung bipolare (= zweipolige) affektive Störung. Die Schwankungen der Stimmung, welche weit über das Maß eines Gesunden hinausgehen, pendeln zwischen Manie und Depression und unterliegen nicht mehr der willentlichen Kontrolle des Betroffenen. Manische Episoden sind gekennzeichnet durch euphorische oder gereizte Stimmung, ein erhöhtes Energielevel und vermehrten Antrieb. Im Kontrast dazu steht am entgegengesetzten Pol die Depression mit Symptomen wie Interessensverlust, depressive Stimmungslage, Antriebslosigkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Schlafstörungen (1,2).

Diese beiden Symptombilder waren bereits in der Antike bekannt und wurden vom berühmten Arzt Hippokrates von Kos im 5. Jahrhundert v. Chr. beschrieben. Zunächst waren sie aber nur als gesonderte Krankheitsbilder unter den Begriffen Melancholie (würde der heutigen Depression entsprechen) und Manie bekannt. Die ersten Vermutungen, dass diese beiden extremen Gefühlszustände durch ein und dieselbe Erkrankung hervorgerufen werden, stellte der griechische Arzt Aretaeus von Kappadokien im ersten Jahrhundert n. Chr. bereits auf(3). Dieses Krankheitskonzept geriet lange Zeit in Vergessenheit, bis es im 19. Jahrhunderts von Jean-Pierre Falret (1794 – 1870) und Jules Baillarger (1809 – 1890) wieder aufgegriffen wurde. Sie beschrieben unabhängig voneinander die Rhythmik der Erkrankung (4,5). Der deutsche Psychiater Emil Kraepelin studierte Anfang der 1900er Jahre die klinischen Symptome bei PatientInnen mit unbehandelter bipolarer Störung. Er kam zur Erkenntnis, dass manische bzw. depressive Phasen von relativ symptomfreien Intervallen unterbrochen werden, in dem die Betroffenen wieder in einen Zustand der psychischen Gesundheit zurückkehren. Darauf aufbauend differenzierte er die Erkrankung von der „Dementia praecox“

(Schizophrenie) und prägte den Begriff des „manisch-depressiven Irrseins“ (2,4). Aufbauend auf Kraepelins Erkenntnis entstanden im Laufe der letzten 100 Jahre unter Einfluss weiterer Ärzte, wie z.B. des Schweizer Psychiaters Jules Angst, welcher die bipolare Erkrankung klar von der unipolaren Depression unterschied, unsere heutigen Klassifikationen und Definitionen der affektiven Störungen (1).

Laut ICD-10 Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem Diagnostischen und Statistischen Handbuch Psychiatrischer Störungen, kurz DSM-IV System, der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft (APA) zählt die bipolare Störung zu den affektiven Störungen.

Wechseln die Betroffenen episodisch zwischen manischen und depressiven Phasen, liegt eine Bipolar-I-Störung vor, wird jedoch zwischen hypomanen Phasen und Depression hin und her gependelt, wird dieses Krankheitsbild als Bipolar-II-Störung klassifiziert. Eine besondere Verlaufsform der bipolaren Störung wäre z.B. das „Rapid Cycling“, hierbei werden von Betroffenen mindestens 4 Phasenwechsel innerhalb von 12 Monaten durchgemacht (1).

1.1.1 Epidemiologie

Die bipolare Störung ist eine episodische, aber auch chronisch verlaufende psychische Erkrankung. Laut der Global Burden of Disease Study 2013 der WHO leiden 48,8 Millionen Menschen an einer bipolaren Störung (6). Die Angaben zu der Prävalenz unterscheiden sich zum Teil stark in den Studien. Mit einer Prävalenz von rund 5,5 % erkranken mehr Menschen an einer Bipolar-II-Störung, als an Bipolar-I-Störung, welche ein Risiko von 0,3 – 1,5 % hat (1). Insgesamt sind beide Geschlechter zirka gleich häufig betroffen (7).

Der durchschnittliche Krankheitsbeginn liegt im frühen Erwachsenenalter, also zwischen 18 und 25 Jahren (8). Nach der Studie von Baldessarini et al., welche zirka 1500 PatientInnen umfasste, liegt das Erkrankungsalter im Mittel für Bipolar-I-Störung bei 24 Jahren und für Bipolar-II-Störung etwas später, bei 30 Jahren (9). Diskrete Krankheitszeichen finden sich jedoch oft schon früher, Studien deuten darauf hin, dass rund ein Viertel der Erkrankten schon vor dem 13. Lebensjahr Symptome entwickelt haben (10).

Die bipolare Störung ist eine die Lebensqualität einschränkende Erkrankung, auf Grund ihres frühen Beginns und zum Teil auch schweren Verläufe. Erkrankte weisen ein erhöhtes Suizidrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Rund 25 - 50 % aller Menschen mit einer bipolaren Störung unternehmen mindestens einen Suizidversuch innerhalb ihres Lebens (11). Die Literatur berichtet von einer Suizidrate von 19 % (1).

1.1.2 Ätiopathogenese

Der Entstehungsmechanismus der bipolaren Störung ist noch nicht vollständig geklärt. Heutige Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass von einer starken genetischen Disposition auszugehen ist (11). Diese Disposition kann jedoch nicht allein betrachtet ursächlich für den Ausbruch der Erkrankung verantwortlich gemacht werden. Derzeit wird daher von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen und es scheint ein Zusammenspiel von genetischen, aber auch exogenen- und endogenen Umweltfaktoren, wie z.B. psychische-, chronobiologische- oder neurobiochemische Faktoren, zu geben.

1.1.2.1 Genetische Faktoren

Der Einfluss von genetischen Faktoren auf die Entstehung der bipolaren Störung wurde schon lange beobachtet. Jedoch machte es erst der technische Fortschritt in den letzten Jahren, im Speziellen im Bereich der Molekularbiologie, möglich einen besseren Einblick in die Komplexität des Genoms zu erhalten (12).

Sieht man sich Familien von PatientInnen mit einer affektiven Störung an, findet man gehäuft Verwandte mit einem gleichartigen Erkrankungsbild. Familienstudien zeigten, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Verwandten 1. Grades von bipolaren PatientInnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 5-10-fache erhöht ist (12,13). Aber auch das Risiko für andere Erkrankungen des affektiven Formenkreises ist erhöht. So beträgt das Lebenszeitrisiko für eine unipolare Depression 8-20 % bei Verwandten 1. Grades von Individuen mit einer bipolaren Störung (12). Die Konkordanzrate beträgt bei eineiigen Zwillingen 80% im Vergleich zu 20% bei zweieiigen Zwillingen (13).

Die bipolare Störung folgt keinem klassischen monogenetischen Vererbungsgang nach den Mendel'schen Regeln, das heißt, eine Veränderung in einem Gen führt nicht zum Ausbruch der Krankheit. Es sind mehrere Veränderungen im Erbgut nötig, um das Erkrankungsrisiko zu erhöhen, daher folgt die bipolare Störung einem polygenen Erbgang. Es wird eine Vulnerabilität für die Krankheit vererbt, erst durch Einflüsse von außen kann es zur Entstehung des Krankheitsbildes kommen (14,15).

In den letzten Jahren versuchte man mit Hilfe von Kopplungs-, und Assoziationsuntersuchungen möglichen Kandidaten für diese Vulnerabilitätsgene ausfindig zu machen (1). Bei diesen Untersuchungen konnten einige Suszeptibilitätsgene gefunden werden, jedoch konnten mittels GWAS (Genome-wide association study) noch nicht alle identifiziert werden (14). Vielversprechende Ergebnisse sind Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) in den Genen *CACNA1C* (*Calcium channel, voltage dependent, L type, alpha-1C subunit*), *NCAN* (*Neurocan*) und *ARNTL* (*Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1*), aber auch in *MAOA* (*Monoamino-Oxidase-A*) oder *COMT*-Gen (*Catechol-O-methyltransferase*) (2,14,15).

1.1.2.2 Neuroendokrinologische Faktoren

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HNN-Achse), stellt zusammen mit ihren Hormonen und Releasing-Faktoren einen der zentralen Regelkreise in der Neuroendokrinologie dar. Sie spielt nicht nur bei der bipolaren Störung eine Rolle, sondern auch bei der unipolaren Depression. Bei den affektiven Störungen liegt eine Fehlregulation im Sinne einer Überfunktion dieses Regelkreises vor, welche vor allem in depressiven und manischen Episoden zu erhöhten Kortisolwerten führt (12,16).

Im Nucleus (Ncl.) paraventricularis des Hypothalamus wird das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) gebildet und an ein Pfortadersystem, welches mit der Hypophyse in Verbindung steht abgegeben. Über diesen Blutkreislauf gelangt das CRH in den Hypophysenvorderlappen, welcher auch Adenohypophyse genannt wird. Dort angekommen induziert CRH die Produktion des Adrenocorticotropem-Hormons (ACTH). Das Endprodukt dieser Achse stellt Kortisol dar, ein

Glukokortikoid, welches durch die Stimulation von ACTH von der Nebennierenrinde ausgeschüttet wird. Kortisol erfüllt im Körper eine vielseitige Rolle, es beeinflusst vor allem Stoffwechselforgänge und das Immunsystem im Sinne einer immunsuppressiven und antiphlogistischen Wirkung. Die Hormone der HHN-Achse sind die Reaktion auf psychischen und physischen Stress und sollen den Körper auf längerfristige höhere Belastungen, wie z.B. Dauerstress, vorbereiten (12,17). Zusätzlich regulieren sie zusammen weitere zahlreiche Prozesse wie Verdauung, Stimmung, Gefühlserleben und Sexualität (18).

Dieser Regelkreis unterliegt einer strengen Regulation durch mehrere Komponenten. Kortisol selbst wirkt als Autoregulator auf die Achse und übt eine negative Feedback-Funktion über Glukokortikoidrezeptoren (GR) auf Hypothalamus und Hypophyse aus. Durch starke Vernetzungen greifen auch weitere Hirnregionen, wie Amygdala, Hippocampus, Präfrontaler Cortex und Mittelhirnkerne über Neurotransmitter in die Steuerung ein (12).

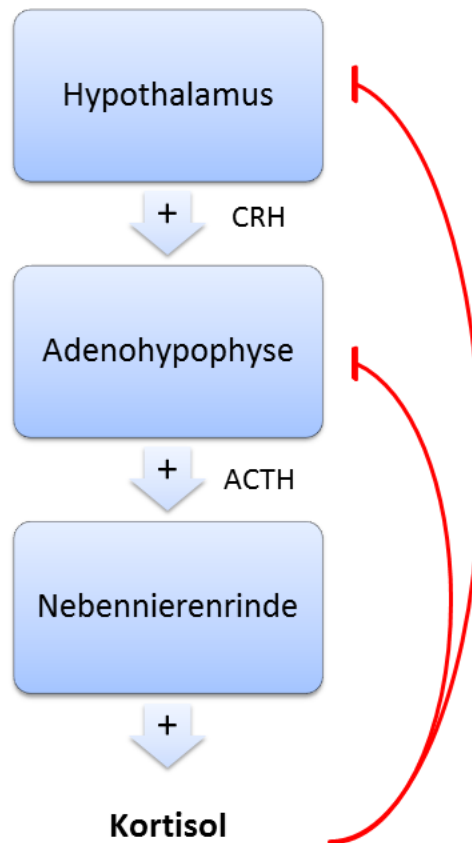


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse. CRH, welches im Ncl. paraventricularis gebildet wird stimuliert im Hypophysenvorderlappen die Ausschüttung von ACTH. Dieses Hormon gelangt über den Blutkreislauf zur Nebennierenrinde und sorgt hier für die Freisetzung von Kortisol. Kortisol selbst wirkt wiederum über GR hemmend auf Hypothalamus und Hypophyse.

Bei PatientInnen mit einer affektiven Erkrankung sind vermutlich die Feedback-Mechanismen dieses Systems gestört. Aufgrund des erhöhten endogenen Kortisollevels erfolgt eine Überexposition der GR, welche daraufhin downreguliert werden. Somit werden diese Feedback-Mechanismen abgeschwächt und der depressiogene Effekt bewirkt ein Aufrechterhalten der Krankheit. Es wird noch diskutiert, ob dieser Effekt primär genetisch bedingt oder eine Antwort des Systems auf die chronische Stresslage ist (19). Individuen mit bipolarer Störung weisen nicht nur in akuten Krankheitsphasen Veränderungen auf, auch in remittierten Intervallen zeigt die HHN-Achse ein abweichendes Reaktionsmuster im Vergleich zu Gesunden (20). Ebenfalls konnte man bei Insomnie und

Schlafstörungen erhöhte ACTH- und Kortisolwerte detektieren, v.a. in den Abendstunden, was den Körper nicht zur Ruhe kommen lässt und als Reaktion darauf wiederum zu einer verminderten Schlafqualität führen kann (18).

Zusätzlich wirkt die Überaktivität der HHN-Achse neurotoxisch auf den Hippocampus, die Amygdala und den präfrontalen Cortex. Dies hat eine verminderte Dendritenverzweigung und eine beeinträchtigte Neurogenese zu Folge. Die Schädigung dieser Hirnregionen trägt zu einer progressiven Disinhibierung der HHN-Achse bei und ebnet unter anderem den Weg für kognitive Dysfunktionen. Eine Therapie mit Antidepressiva und Phasenprophylaktika kann diesem Abbau entgegenwirken (18,21,22).

1.1.2.3 *Neurobiochemische Faktoren*

Seit mehreren Jahrzehnten beobachtet man, dass in der Ätiopathogenese von affektiven Störungen vor allem monoaminerge Neurotransmitter eine entscheidende Rolle spielen. Hierbei zu nennen sind Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Nach Schildkraut (1965) (23) und Coppen (1967) (24), welche die Noradrenalin- bzw. Serotoninmangelhypothese entwickelt haben, wiesen Personen in einer unipolaren Depression eine Verminderung der Monoamine Serotonin und Noradrenalin auf (1). Weiterführende Untersuchungen zeigten auch bei bipolar Erkrankten erniedrigte bzw. erhöhte Werte von Noradrenalin und Serotonin (25).

Diese Hypothesen wurden durch Erforschung der Wirkweise des Arzneistoffes Reserpin gestützt. Reserpin, ein Antihypertonikum, verringert die Konzentration von Monoaminen im Gehirn, in höheren Dosen führt es sogar zur Entleerung der Noradrenalinspeicher. Die Einnahme dieses Medikaments verursachte bei einem Teil der PatientInnen depressive Verstimmungen (19).

Weitere Unterstützung erhielt die Monoaminmangel-Hypothese durch Aufdeckung der Wirkweise der Antidepressiva. Diese wirken zum einen, in dem sie die Wiederaufnahme von Monoaminen in die Vesikel der präsynaptischen Endigung hemmen, wodurch die Konzentration im synaptische Spalt steigt, ein Beispiel hierfür wären Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs). Zum anderen gibt es alte Antidepressiva, die den Abbau der Monoamine hemmen z.B. durch

Inhibierung des Enzyms Monoaminoxidase (MAO), sogenannte MAO-Hemmer. Jedoch kann die zu Beginn bestehende Wirklatenz der Antidepressiva von 1-2 Wochen nicht ausreichend erklärt werden, da die Konzentrationserhöhung der Monoamine sofort eintritt, die antidepressive Wirkung jedoch erst verzögert. In Tierversuchsmodellen wurde aufgezeigt, dass eine Langzeitgabe von Antidepressiva zu einer noradrenergen β -Rezeptor-Downregulation führt. Da der Wirkeintritt der Antidepressiva zirka gleich lang braucht, wie die Downregulation, nimmt man an, dass dies das therapeutische Prinzip der Antidepressiva ist (19).

Der Neurotransmitter Dopamin spielt ebenfalls eine Rolle in der Entstehung der bipolaren Störung. Beobachtete man PatientInnen, welche an Morbus Parkinson erkrankt waren, fiel auf, dass zirka 30% der Betroffenen Symptome einer Depression zeigten (26). Bei Morbus Parkinson kommt es zum Absterben der dopaminproduzierenden Nervenzellen in der Substantia nigra und somit zu einem Mangel des Botenstoffes Dopamin. Vor allem aus pharmakologischen Untersuchungen ging die Auswirkung von unterschiedlich hohen Dopaminspiegeln auf Stimmung und Antrieb hervor. So zeigten gesunde Probanden nach Verabreichung von Amphetaminen manie ähnliche Symptome mit Euphorie, Antriebssteigerung und einem verminderten Schlafbedürfnis (27). Amphetamine wirken in einer vielseitigen Weise, vor allem steigern sie die zentrale Dopaminfreisetzung.

Diese oben genannten Hypothesen sind für sich allein genommen kein ausreichendes Erklärungsmodell, da sie nicht hinreichend die komplexen Vorgänge dieser Erkrankung verständlich machen können. Es gibt in diesem Forschungsbereich nach wie vor widersprüchliche Ergebnisse, daher besteht die Notwendigkeit für weitere Untersuchungen.

1.1.2.4 Chronobiologische Faktoren

Die Chronobiologie beschäftigt sich mit der Erforschung von Rhythmen und periodisch ablaufenden physikalischen und biochemischen Vorgängen in Lebewesen. Rhythmen, die zirka einem 24 h Verlauf zeigen, nennt man zirkadiane Rhythmen. Der Taktgeber für die zirkadianen Rhythmen sitzt im Ncl. suprachiasmaticus (SCN), ein Kerngebiet des Hypothalamus. Allerdings stimmt

der körpereigene Rhythmus nicht ganz mit der geophysikalischen Uhrzeit überein, deshalb braucht der SCN Reize von außerhalb, um sich mit der Umwelt zu synchronisieren. Diese exogenen Reize werden Zeitgeber genannt. Der Tag/Nacht-Zyklus ist einer der wichtigsten Zeitgeber, aber auch Reize wie z.B. Temperatur, Aktivitätslevel oder Nahrungsaufnahme helfen dem Körper sich zu synchronisieren (28).

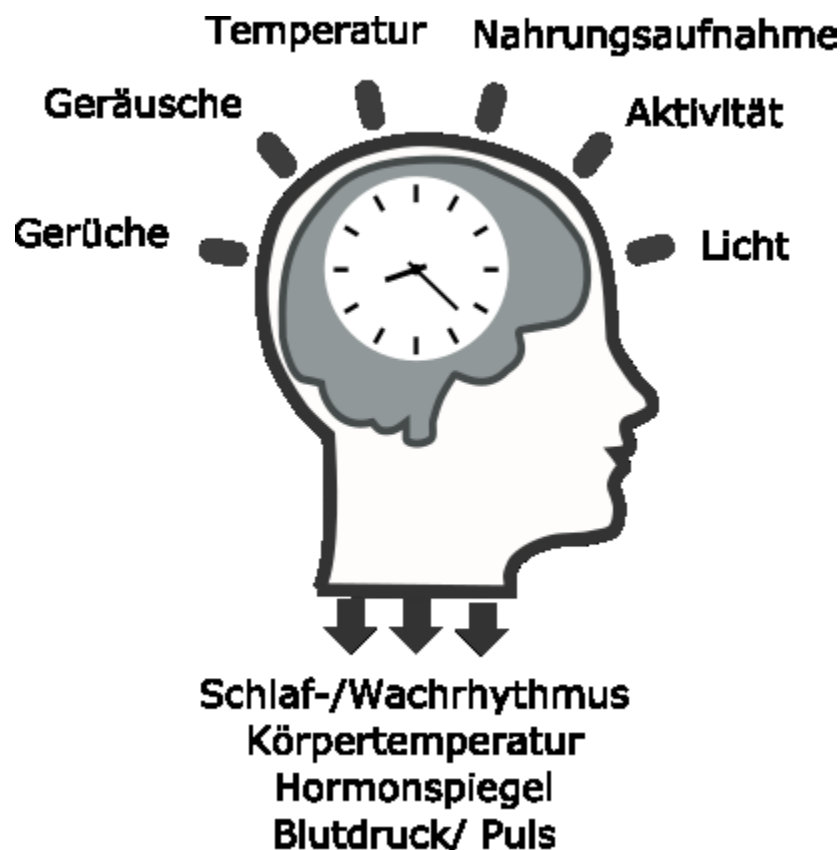


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des zirkadianen Systems. Der Sitz der inneren Uhr ist im SCN, von hier aus werden die zirkadianen Rhythmen des Körpers gesteuert. Der wichtigste Zeitgeber für dieses System ist das Licht.

Molekularbiologisch besteht die zentrale Uhr aus einem Zirkel von über 20 Uhrengenen, welche über Transkription und Translation negative Feedbackschleifen bilden und sich selbst wieder hemmen können. Diese Schleife (Abbildung 3) beginnt mit den beiden Genen *ARNTL* und *CLOCK* (*circadian locomotor output cycles kaput*). Aus denen werden im Zellkern die beiden Transkriptionsfaktoren *CLOCK* und *ARNTL* exprimiert, welche ein Heterodimer bilden. Dieses Heterodimer reguliert die Transkription der *Period*-Gene (*PER1*, *PER2* und *PER3*), sowie der *Cryptochrom*-Gene (*CRY1* und *CRY2*). Im

Zytoplasma erreichen diese Proteine nach zirka 12 h die maximale Konzentration (2). Die akkumulierten Proteine interagieren mit der Casein-Kinase oder mit GSK3 β (Glycogen-synthase-kinase-3 β) und werden dadurch phosphoryliert. Die phosphorylierten CRY und PER Proteine bilden ein Heterodimer und wandern anschließend in den Zellkern zurück, wo sie ihre eigene Produktion hemmen, indem sie das CLOCK/ARNTL Heterodimer inaktivieren. Über Nacht werden die phosphorylierten Proteine wieder abgebaut. Die Vorgänge verlaufen rhythmisch und in Synchronisation mit dem Tageslicht, nach zirka 24 h beginnt die Schleife von vorne (2,28). ARNTL kann aber auch an NPAS2 (Neuronal PAS-Domain Protein 2) binden, das so entstandene Heterodimer kann die Transkription des MAOA-Gens stimulieren. Das exprimierte Enzym Monoaminoxidase ist für den Abbau der Monoamine, also Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Adrenalin im Organismus zuständig. Störungen des zirkadianen Rhythmus und somit auch der molekularen inneren Uhr könnten sich auch auf die Expression von MAOA auswirken und so zu Stimmungsschwankungen führen. Bei Irritationen des zirkadianen Rhythmus, z.B. durch Jetlag, Schlafstörungen oder Nachtschichten, kann man Stimmungsumschwünge beobachten. Nach neueren Untersuchungen wird auch vermutet, dass eine Hypermethylierung von ARNTL zu einer verminderten Genexpression von MAOA führt, was zur Folge hat, dass weniger Monoamine abgebaut werden und die erhöhten Spiegel dieser Neurotransmitter zu einer manischen Symptomatik führen (2,14). In diesem System der molekularen Uhr sind ebenfalls die zwei Gene *REV-ERB α* und *ROR α* (retinoic acid-related orphan nuclear receptors), welche für nukleare Hormonrezeptoren kodieren, beteiligt. REV-ERB α und ROR α können an eine Promotorregion des *ARNTL*-Gens binden und sind so für die rhythmische Regulation von *ARNTL* zuständig. REV-ERB α kann die Transkription hemmen und ROR α kann diese aktivieren (2,29).

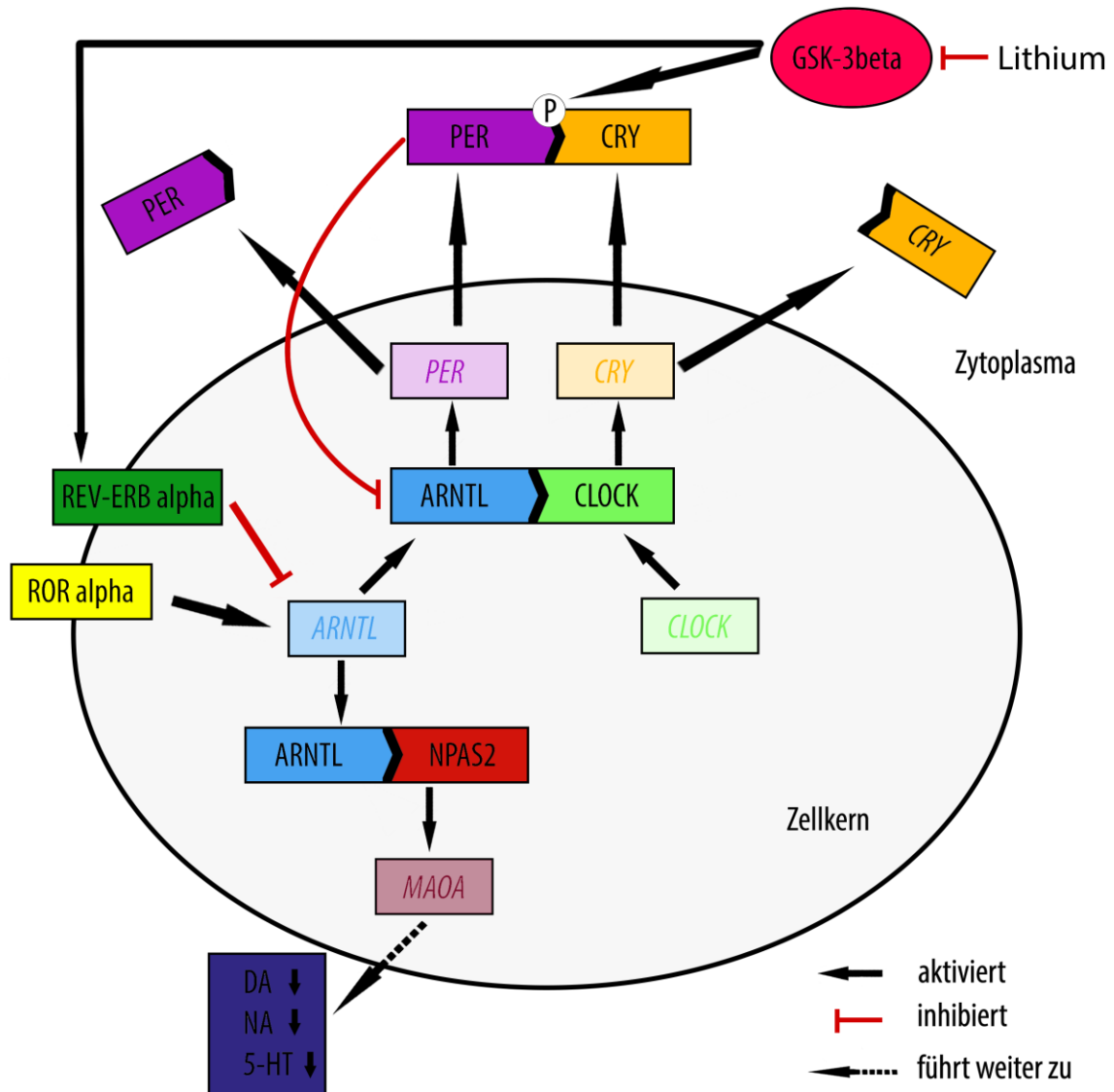


Abbildung 3: Schematische Darstellung der molekularen inneren Uhr. ARNTL und CLOCK bilden ein Heterodimer, welches die Transkription von PER und CRY reguliert. Im Zytoplasma werden PER und CRY von GSK3 β phosphoryliert (P), anschließend bilden sie ein Heterodimer und wandern zurück in den Zellkern und inhibieren ihre eigene Produktion. Das ARNTL/NPAS2 – Heterodimer ist in der Lage, die Expression von MAOA zu aktivieren, das hieraus entstandene Enzym ist in der Lage Noradrenalin (NA), Dopamin (DA), Serotonin (5-HT) und Adrenalin abzubauen. Lithium inhibiert GSK3 β , wodurch zum einen die Phosphorylierung von PER und CRY gehemmt und zum anderen die Aktivität von REV-ERB α verringert wird. Dadurch überwiegt der stimulierende Effekt von ROR α auf die Genexpression von ARNTL.

Aus Studien geht hervor, dass Alterationen der zirkadianen Rhythmen eng mit der bipolaren Störung vergesellschaftet sind (30). So zählen Schlafstörungen bzw. Veränderungen im Schlaf/Wach-Zyklus zu den charakteristischen Symptomen in

manischen und auch depressiven Phasen, aber auch in euthymen Phasen zeigen Betroffene ein abweichende Schlafmuster (31). Typisch sind Veränderungen in den REM-Schlafphasen, wie z.B. eine verkürzte REM-Latenz und eine erhöhte REM-Intensität, also erhöhte Augenbewegungsdichte. Es zeigen sich nicht nur Veränderungen in den Schlafmustern, sondern auch in hormonellen Sekretionsprofilen von Melatonin und Kortisol. Aber auch vegetative Parameter wie Körpertemperatur, Puls, Blutdruck oder Katecholaminspiegel im Plasma weisen Abweichungen auf (28).

1.1.2.5 *Psychische Faktoren*

Die bipolare Störung ist zwar eine Erkrankung, die eine hohe genetische Prädisposition aufweist, aber wie schon im Kapitel 1.1.2.1 kurz erwähnt reichen die Veränderungen im Erbgut alleine nicht aus, um die Krankheit auszulösen. Diese Tatsache versucht das Vulnerabilitäts-Stress-Modell zu erklären(32). Dieses Modell besagt, dass jeder Mensch eine individuelle Anfälligkeit oder Vulnerabilität besitzt eine psychiatrische Erkrankung zu entwickeln. Diese innere „Verletzlichkeit“ kann auf genetischen und/oder lerngeschichtlichen Faktoren beruhen (11). Kommen bio-psychoziale Stressoren, wie z.B. Lebenskrisen durch Todesfälle, Arbeitsplatzverlust, schwere körperliche Erkrankung oder Substanzmissbrauch hinzu, kann es zu einer Überlastung der individuellen Kompensations- und Verarbeitungsmechanismen kommen (1). Diese Dekompensation des Systems führt in Folge zur Ausbildung von Krankheitssymptomen (11).

Auf eine ähnliche Weise versucht die Soziale-Zeitgeber-Theorie (33) den Entstehungsmechanismus der bipolaren Störung zu erklären. Die Theorie postuliert, dass Ereignisse, die den sozialen Rhythmus, wie z.B. den Schlaf-/Wachzyklus eines Individuums, durcheinanderbringen, das Entstehen einer psychiatrischen Erkrankung begünstigen. Durch den veränderten Rhythmus werden auch auf molekularer und zellulärer Ebene bei vulnerablen Personen die Abläufe durcheinander gebracht (34). Bipolare PatientInnen haben ein erhöhtes Risiko in ein nicht-euthymes Zustandsbild zu rutschen, wenn deren Tagesrhythmus gestört wird (35).

1.1.3 Symptome

1.1.3.1 *Manie und Hypomanie*

Die Manie ist ein ernstzunehmendes Krankheitsbild, welches jedoch oft von den PatientInnen selbst nicht als solches wahrgenommen wird. Kennzeichnend hierfür ist eine unangemessen gehobene Stimmung, die Euphorie, welche bis hin zur Gereiztheit und Aggression reichen kann, der Dysphorie. Es kommt zu einem gesteigerten Antrieb mit ideenflüchtigem Denken, Selbstüberschätzung der eigenen Möglichkeiten und einer Neigung zu Größenideen (1).

Durch den gesteigerten Antrieb verspüren PatientInnen einen verstärkten Bewegungs-, und Tatendrang. Gelegentlich führt diese erhöhte Aktivität zu produktiven Ergebnissen, meist jedoch sind die Betroffenen unfähig ihre weitgespannten Pläne abzuschließen (12). In diesen Phasen kommt es häufig zu hohen Geldausgaben durch zahlreiche sinnlose Einkäufe oder große finanzielle Unternehmungen, wofür sogar Schulden gemacht werden. Daher sind manische Kranke in der Regel geschäftsunfähig (1).

In der Manie verändert sich auch das Sprechverhalten. Der Redefluss und die Sprachmenge sind gesteigert. Es besteht ein großer Drang, die immer wieder neuen und flüchtigen Einfälle der Umgebung mitzuteilen (12). Dies bezeichnet man als Logorrhoe. Logorrhoe und Einfallsreichtum können sich bis hin zu einer Manie-typischen Denkstörung, der Ideenflucht steigern. Sprunghafte Themenwechsel und unterbrochene Gedankengänge machen es schwierig, den Gesprächen zu folgen (8).

Die veränderte Stimmungslage ist ein zentrales Merkmal der Manie und Hypomanie. Klassischerweise ist die Stimmung gehoben, kann häufig jedoch auch gereizt sein. Die euphorische Stimmung des manisch Kranken ist ein intensives, übersteigertes und zumeist unangemessenes Hochgefühl, welches nicht die tatsächliche Situation der Person widerspiegelt. Dieses Hochgefühl kann von einem Augenblick auf den anderen in Gereiztheit und Aggression umschlagen (12).

Durch gesteigerte Aktivitäten in einer manischen Phase und dem verminderten Appetit kann es auch zu einem Gewichtsverlust kommen, da der Energiebedarf nicht gedeckt werden kann (12). Charakteristisch für eine Manie sind auch Schlafstörungen mit einem verminderten Schlafbedürfnis. PatientInnen schlafen in dieser Zeit 2-3 Stunden oder verbringen sogar schlaflose Nächte. Subjektiv wird dieses zum Teil massive Schlafdefizit häufig nicht als quälend empfunden. Häufig treten eine gesteigerte Libido und enthemmtes sexuelles Verhalten mit zum Teil zahlreichem PartnerInnenwechsel auf (7).

Im Rahmen einer ausgeprägten Manie können zusätzlich psychotische Symptome hinzukommen. Hierbei kommt es häufig zu einem Größenwahn, aber auch Wahnideen mit religiösen Inhalten oder ein Liebeswahn sind zu beobachten. In sehr schweren Fällen treten auch akustische und/oder optische Halluzinationen auf (12).

In der Hypomanie sind die oben beschriebenen Veränderungen moderater ausgeprägt und von kürzerer Mindestdauer (4 Tage). PatientInnen fühlen sich in einer Hypomanie leistungsfähiger, zeigen eine gehobene Stimmung, sind gesprächig, gesellig und bringen ihrem Gegenüber schnell Vertrauen entgegen. In dieser Phase der Erkrankung zeigt sich ein auffallendes Gefühl von physischem und psychischem Wohlbefinden. Des Weiteren haben die Betroffenen ein vermindertes Schlafbedürfnis und ein gesteigertes Aktivitätslevel. Die PatientInnen sind in der Regel noch fähig ihrer Arbeit nachzugehen, neigen jedoch dazu, leicht ablenkbar zu sein. Zeichen eines Wahns oder Halluzinationen sind in einer hypomanen Episode nicht vorhanden (36). Da die PatientInnen fähig sind ihr Verhalten sozial anzupassen, resultiert dies nicht immer in ernstzunehmenden Problemen für sie und ihr Umfeld. 5-15 % der unter Hypomanie Leidenden erleben im späteren Verlauf eine voll ausgeprägte Manie (1).

1.1.3.2 *Depression*

Der Manie entgegengesetzt liegt am anderen Gefühlspol die Depression. In einer depressiven Episode sind die Stimmungslage, die Gedankenwelt und die Gefühle negativ gefärbt. Im Zentrum stehen ein verminderter Antrieb mit Freudlosigkeit, Interessensverlust und eine niedergeschlagene, depressive Stimmungslage (19).

Die Symptome unterliegen bei mehr als der Hälfte der Betroffenen tageszeitlichen Schwankungen. Häufig tritt ein Morgenpessimismus auf, erst im Verlauf des Tages bessert sich die Befindlichkeit. Der darauffolgende Tag beginnt jedoch meist wieder mit einer gedrückten Stimmungslage. (12,37).

Das Verhalten der Betroffenen ist durch eine Hemmung der Energie und Aktivität gekennzeichnet. Alltagsaktivitäten sind kaum mehr durchführbar, Körperhygiene, Haushaltsführung und der Beruf werden vernachlässigt. Es erfolgt zunehmend ein sozialer Rückzug. Die PatientInnen sind anteilnahmslos, wortkarg, zeigen eine verminderte Gesichtsmimik und wirken verlangsamt (1). Eine Depression kann sich aber auch durch eine verstärkte und als quälend wahrgenommene innere Unruhe zeigen (1,19).

Die Gedankenwelt von Erkrankten ist meist eingeengt und wird von Selbstzweifeln, Ängsten und Grübeleien dominiert. Denkvorgänge sind verlangsamt und die Konzentrationsfähigkeit ist herabgesetzt. Die Betroffenen sind nicht in der Lage, Handlungsabläufe zu folgen und verlieren oft den roten Faden. Diese von den PatientInnen als sehr quälend empfundene subjektive Denkbeeinträchtigung wird als depressive Pseudodemenz bezeichnet (7,19). Ähnlich der Gedankenwelt äußert sich auch das Sprechverhalten. Der Sprachfluss ist vermindert und wird durch lange Pausen unterbrochen. Die Stimme ist meist gesenkt und monoton (12).

Ein weiteres Merkmal der Depression ist die melancholische und gedrückte Stimmungslage, welche über mindestens zwei Wochen hinweg bestehen bleibt. Die PatientInnen sind traurig, ängstlich und fühlen sich schnell überfordert. Sie sind nicht mehr in der Lage, Freude zu empfinden (19). PatientInnen kommen sich wertlos vor und sehen ihre eigene Existenz nur mehr als Belastung für andere. Durch diesen hohen Leidensdruck äußert die Mehrzahl der Erkrankten den Wunsch zu sterben (19).

Eines der häufigsten Symptome bei einer Depression sind Schlafstörungen. Die meisten leiden unter Ein- und Durchschlafstörungen und erwachen zusätzlich morgens früher. Nur zirka 10 % der Depressiven klagen über ein vermehrtes Schlafbedürfnis (19). Auf Grund der Appetitlosigkeit und weiteren begleitenden Beschwerden wie Obstipation, Übelkeit und Magenschmerzen kann es auch zu

einer ungewollten Gewichtsabnahme kommen. PatientInnen berichten häufig auch über einen Verlust der Libido und Störungen der Sexualfunktion. Bei Frauen zeigen sich durch endokrine Veränderungen während einer Depression Zyklusstörungen, wie Amenorrhoe (1,12,19).

Bei schweren Depressionen kann es zu inhaltlichen Denkstörungen in Form eines Wahns kommen. Inhaltlich geht es häufig um die Angst der totale Verarmung der Familie oder eines selbst, aber auch um extreme Selbstvorwürfe mit einer ausgeprägten Angst vor Bestrafungen (7).

1.1.3 Diagnostik

Für die Diagnosestellung einer bipolaren Störung ist eine ausführliche Anamnese mit Fremd- und Familienanamnese hilfreich, da hierbei wichtige Informationen über eventuell bereits früher aufgetretene Episoden einer Depression oder (Hypo-) Manie gesammelt werden können. Im klinischen Alltag erfolgt die Diagnosestellung nach den Kriterien der ICD-10 Klassifikation (11). Als zweites gebräuchliches Klassifikationssystem ist hier die Klassifikation nach DSM-IV zu nennen. In der DSM-Klassifikation ist es möglich, klinische Beschreibungen zu Kodierungszwecken genauer zu wählen (36). Im Rahmen der Studien, die in dieser Arbeit Verwendung fanden, wurden die StudienteilnehmerInnen zusätzlich nach den Kriterien des DSM-IV klassifiziert.

Als zusätzliche Unterstützung für die Diagnosefindung dienen verschiedene Diagnosewerkzeuge, wie z.B. die Young Mania Rating Scale (YMRS), um die Schwere einer Manie, bzw. Hypomanie zu quantifizieren oder die Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD), um depressive Zustandsbilder zu beurteilen (38).

1.1.4.1 *Bipolar-I-Störung*

Kennzeichnend für den Typ I der bipolaren Störung ist das Auftreten von zumindest einer manischen und einer depressiven Episode im Krankheitsverlauf. Nach den Kriterien des DSM-IV ist es möglich, bereits nach dem erstmaligen Auftreten einer manischen Phase die Diagnose zu stellen. Die Symptome einer Manie müssen hierbei für mindestens eine Woche bestehen. Depressionen sind

zwar typisch für den Verlauf der Bipolar-I-Störung, werden jedoch zur Diagnosestellung nicht zwingend benötigt. Auch Hypomanien können im Verlauf der Erkrankung auftreten (11,38).

1.1.4.2 Bipolar-II-Störung

Bei dieser Form der bipolaren Störung treten depressive Phasen und Hypomanien im zeitlichen Verlauf abwechselnd auf. Mindestens eine oder mehrere depressive Erkrankungsphasen und zumindest eine hypomane Episode müssen die jeweiligen Kriterien nach DSM-IV erfüllen, damit die Diagnose Bipolar-II-Störung gestellt werden kann. Von einer Hypomanie spricht man bei einem Anhalten der Symptome über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Tagen (38). Würde im weiteren Krankheitsverlauf eine vollausgeprägte Manie auftreten, wären die Kriterien für die Bipolar-II-Störung nicht mehr erfüllt und man müsste vom Typ I der Erkrankung sprechen. Da die Symptome einer Hypomanie häufig von den PatientInnen selbst nicht als unangenehm oder krankhaft wahrgenommen werden, können diese übersehen werden und es erfolgt fälschlicherweise die Fehldiagnose einer unipolaren Depression (7,11).

1.1.4.3 Zykllothymia

Die Zykllothymia bezeichnet eine Krankheitsform bei der die Betroffenen mindestens zwei Jahre lang an einer anhaltenden Stimmungsinstabilität leiden. Kennzeichnend hierfür sind depressive Symptome, welche sich mit leicht euphorischen Stimmungslagen abwechseln. Diese sind jedoch nicht ausgeprägt genug, um die Kriterien einer (Hypo-)Manie oder Depression zu erfüllen. Mit Fortdauer der Erkrankung erfüllen rund 10-50% der Betroffenen die Kriterien, um die Diagnose einer bipolaren Störung zu stellen (1).

1.1.4.4 Besondere Verlaufsformen

Die nachfolgend angeführten beiden Formen sind nicht als eigenständige Subtypen der bipolaren Störung zu betrachten, sondern sie sind viel mehr verschiedene Verlaufsformen dieser Erkrankung (7). Diese entwickeln sich zumeist erst mit Fortbestehen der Erkrankung (1).

1.1.4.4.1 Rapid Cycling

Rapid Cycling ist eine besondere Verlaufsform der bipolaren Störung. Hierbei durchleben die Betroffenen mehrere affektive Phasenwechsel in einem Jahr. Diese Form tritt meist erst im Laufe der Erkrankung auf, wenn die Häufigkeit der Phasen zunimmt und die symptomfreien Intervalle sich dazwischen verkürzen. Von Rapid Cycling spricht man, wenn bei PatientInnen innerhalb von einem Jahr mindestens 4 affektive Episoden auftreten (1,7).

1.1.4.4.2 Mischzustand / gemischte Episode

Bei einem Mischzustand oder auch gemischte Episode genannt, treten über einem Zeitraum von mindestens zwei Wochen (lt. DSM-IV mindestens eine Woche) gleichzeitig sowohl Symptome einer manischen als auch einer depressiven Phase auf. Um die Diagnose stellen zu dürfen, muss in der Vergangenheit zumindest eine gemischte, depressive, manische oder hypomane Episode bestanden haben (7).

1.1.5 Therapie

Die bipolare Störung beginnt zumeist schon in jungen Lebensjahren und nimmt einen episodischen Verlauf. Innerhalb von 25 Jahren werden durchschnittlich 5 Episoden durchgemacht (1). Damit jedoch das psychosoziale Funktionsniveau und die Lebensqualität der Betroffenen über einen längeren Zeitraum möglichst hoch gehalten werden kann, ist eine frühe Diagnosestellung und eine adäquate Therapie wichtig (36). Die Therapie der bipolaren Störung fußt auf zwei Säulen, zum einem auf der Akuttherapie eines manischen oder depressiven Krankheitsschubs und zum anderen auf der Langzeitprophylaxe zur Stimmungsstabilisierung. Zusätzlich wird auch begleitend eine Psychotherapie empfohlen, z.B. Verhaltenstherapie (7).

1.1.5.1 *Medikamentös*

Den Eckpfeiler der Behandlung bildet die medikamentöse Therapie, welche aus einer Monotherapie oder auch aus einer Kombination von mehreren Pharmaka bestehen kann (36).

1.1.5.1.1 Stimmungsstabilisierer

Unter dem Begriff Stimmungsstabilisierer werden Substanzen zusammengefasst, welche sowohl manische als auch depressive Zustandsbilder verbessern können und gleichzeitig keine Verschlechterung oder sogar eine Kippen in eine Phase gegenpoligen Charakters verursachen. Durch den stabilisierenden Effekt wirken sie auch phasenprophylaktisch (12).

1.1.5.1.1.1 Lithium

Die Gabe von Lithiumsalz gilt als Goldstandard in der Therapie von bipolarer Störung, es wird seit mehr als 50 Jahren zur Behandlung auf diesem Gebiet verwendet. Lithium kann als Monotherapeutikum oder in Kombination mit anderen Stimmungsstabilisierern eingesetzt werden (12). Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der bipolaren Störung gibt eine klare Empfehlung zur Verwendung von Lithium als Phasenprophylaxe mit dem Empfehlungsgrad A (36).

Lithium hat neben einer antidepressiven und antimanischen Wirkung auch einen stark antisuizidalen Effekt. Studien haben gezeigt, dass durch Lithium-Langzeittherapie die zirka 20-fach erhöhte Suizidrate von Individuen mit bipolarer Störung auf die der Allgemeinbevölkerung reduziert werden konnte (39).

Die genaue Wirkweise von Lithium ist noch nicht vollständig geklärt. Es greift auf vielen Ebenen in das komplexe System der Neurotransmission ein, indem es z.B. modulierend auf Second-Messenger-Systeme wie das Phosphoinositol-System oder auf die Genexpression wirkt (40). Lithium weist einen neuroprotektiven Effekt auf, indem es den Brain-derived neurotrophic Faktor (BDNF) hochreguliert und somit zellulärer Degeneration vorbeugt (41). Lithium schützt auch vor Apoptose durch Inhibierung von GSK3 β , welches vielfache biologische Wege mediiert (42). In Synopsis mit der zirkadianen Uhr führt diese Inhibierung von GSK3 β durch

Unterdrückung der Dephosphorylierung von GSK3 β zu einer verringerten Aktivität dieses Proteins (Abbildung 3). Aufgrund letzterem wird der nukleare Rezeptor REV-ERB α weniger stimuliert und die hemmende Aufgabe von REV-ERB α auf die Transkription von *ARNTL* blockiert. Dadurch überwiegt die stimulierende Wirkung von ROR α auf die Expression von *ARNTL* (2,43). Wodurch es anschließend zu einer gesteigerten Aktivität der Monoaminoxidase kommt. Dadurch können erhöhte Monoaminspiegel gesenkt und die Stimmungslage stabilisiert werden (2). Lithium scheint über die zuvor beschriebenen Wege den zeitlichen Ablauf dieser Prozesse zu verlängern (29) und trägt somit zur Resynchronisation und Stabilisierung des zirkadianen Rhythmus bei (40).

Lithium ist eine sehr potente Substanz mit vielerlei Wirkweisen, jedoch hat sie eine geringe therapeutische Breite. Vor Beginn und auch während der Therapie sollten in regelmäßigen Abständen Labor- und Lithiumspiegelkontrollen durchgeführt werden, um Nebenwirkungen oder eine Intoxikation (Tabelle 1) zu vermeiden (8).

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen von Lithium und Symptome einer Lithiumintoxikation nach (8)

| Unerwünschte Wirkung | | Zeichen einer Intoxikation |
|--|--|--|
| Gastrointestinal | Übelkeit, Diarrhoe | Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe |
| Neurologisch/ psychiatrisch | Feinschlägiger Tremor, Müdigkeit, Muskelschwäche | Bewusstseinsstrübung, Konzentrationsstörung, grobschlägiger Tremor, Dysarthrie, Ataxie, Nystagmus, EEG-Veränderungen, Krämpfe, Myopathien, Polyneuropathie |
| Renal | Polyurie, Polydipsie, renaler Diabetes insipidus, Nephropathie mit verminderter Konzentrationsleistung | Polyurie, Polydipsie, renaler Diabetes insipidus, Niereninsuffizienz |
| Endokrin | Struma, Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie | Hypothermie, Hyperthermie |
| Kardiovaskulär | QTc-Zeit-Verlängerung, AV-Blöcke, ventrikuläre Extrasystolen | Herzrhythmusstörungen, synkopale Zustände, Kreislaufschock |
| Hämatologisch | Leukozytose | Leukozytopenie, Thrombozytopenie |
| Dermatologisch | Akne, Psoriasis, Haarausfall | |
| Elektrolyt- u. Wasserhaushalt | Gewichtszunahme, Ödeme | |

1.1.5.1.1.2 Valproat

Valproat zählt zu der Medikamentengruppe der Antikonvulsiva und fand seinen Hauptanwendungsbereich in der Behandlung von Epilepsien. Es zeigt jedoch auch stimmungsstabilisierenden und vor allem einen antimanischen Effekt. Bei Lithiumunverträglichkeiten oder Non-Respondern kann Valproat zur Akutbehandlungen bei Manien oder auch zur Phasenprophylaxe verwendet werden (8). Vor allem bei hoher Phasenfrequenz und gemischten Manien zeigt sich Valproat wirksamer als Lithium (44). Valproat wirkt ebenfalls wie Lithium auf GSK3 β , indem es dieses Enzym inhibiert, was sich auf die Zykluslänge der inneren Uhr auswirkt (2).

Das Medikament wird in der Regel gut vertragen. Zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme, gastrointestinale Beschwerden, Tremor und Erhöhung der Leberparameter (8).

1.1.5.1.2 Antidepressiva

Die Gabe von Antidepressiva erfolgt vorzugweise nur in einer akuten depressiven Erkrankungsphase, da bei Antidepressiva ein erhöhtes Risiko besteht, einen Umschwung in eine Manie oder ein Rapid Cycling auszulösen. Vor allem trizyklische und duale Antidepressiva weisen ein erhöhtes Risiko hierfür auf. Bei der bipolaren Störung werden Antidepressiva auf Grund des hohen Switching-Risikos in eine manische Phase nur in Kombination mit Stimmungsstabilisierern gegeben (1).

1.1.5.1.3 Neuroleptika

Neuroleptika werden in der Akuttherapie einer Manie eingesetzt, durch die mögliche i.m.- Applikation einiger Substanzen kann eine schnelle Linderung der Symptome erreicht werden. Die Gruppe der Neuroleptika kann man in typische (z.B. Haloperidol) und atypische (z.B. Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon) Neuroleptika unterteilen. Beide Gruppen weisen einen antimanischen und zum Teil auch stimmungsstabilisierenden Effekt auf, jedoch zeigen typische Neuroleptika extrapyramidale Nebenwirkungen und können depressiogen wirken. Daher sollten atypischen Neuroleptika bevorzugt verwendet werden (11).

1.1.5.1.4 Benzodiazepine

Benzodiazepine kommen bei agitierten und aggressiven manischen PatientInnen als sedierende Begleitmedikation zum Einsatz. Der Gebrauch sollte zeitlich limitiert sein und auch die Dosis sollte so niedrig wie nötig gehalten werden, um eine mögliche Abhängigkeit zu vermeiden (12).

1.1.5.2 *Psychotherapeutisch*

Das medikamentöse Management hat einen großen Stellenwert in der Behandlung der bipolaren Störung, in den letzten Jahrzehnten jedoch wurden immer mehr psychotherapeutische, insbesondere auch psychoedukative, Verfahren zur begleitenden Therapie entwickelt (12).

Sehr wichtig ist die Psychoedukation, eine Methode, in der PatientInnen und Angehörige vorwiegend in Gruppen Informationen erhalten, um ein besseres Verständnis und Umgang mit der Erkrankung zu entwickeln (11).

Im Weiteren kommt auch die „Interpersonale und soziale Rhythmus-Therapie“ nach Frank zum Einsatz. Das Ziel hierbei ist, die Minimierung von interpersonellen Problemen und die Stabilisierung und Aufrechterhaltung von zirkadiane sozialen Rhythmen. Durch diese Therapie soll Rückfällen vorgebeugt werden (11,12).

Die kognitive Verhaltenstherapie hilft Betroffenen psychosoziale Stressoren und interpersonale Probleme zu erkennen und zeigt Strategien zur Bewältigung dieser auf. Es wird versucht angelernte, krankheitsunterhaltende Verhaltensweisen zu erkennen und zu ändern (8,12).

1.2 Hypothalamus

Der Hypothalamus, wie schon der Name sagt, hat seinen Sitz im Gehirn unter dem Thalamus und ist Teil des Diencephalons. Er steht über eine Vielzahl von Faserverbindungen mit anderen Teilen des ZNS in engem Kontakt, vor allem mit dem limbischen System, dem Hirnstamm und dem Cortex (45).

So vielseitig wie seine Faserverbindungen sind, sind auch seine Aufgaben. Mit seinen zahlreichen Kerngebieten, also Ansammlungen von Nervenzellkörpern, welche auch untereinander in engem Kontakt stehen, steuert er über verschiedene Mechanismen die vegetativen und endokrinen Funktionen unseres Körpers. Er reguliert hierbei Körpertemperatur, Wasser- und Elektrolythaushalt, Atmung und Kreislauf, Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme und Ausscheidung, Sexual- und Reproduktionsverhalten, Schlaf und zirkadianen Rhythmus, Stoffwechselfunktionen und Verarbeitung von Affektverhalten und Emotionen (46).

1.2.1 Anatomie

Der Hypothalamus hat zirka die Größe einer Mandel und ist kaudal des Thalamus zu finden. Der Sulcus hypothalamicus fungiert hierbei als Abgrenzung nach ventral zum Thalamus. Ventral bildet der Hypothalamus den Boden des Diencephalons und grenzt von rostral nach kaudal an das Chiasma opticum, den Hypophysenstiel und den Corpora mammillaria. Diese Teile sind auch von außen sichtbar. Medial teilt der III. Ventrikel den Hypothalamus von ventral nach dorsal unvollständig in zwei Hälften. Lateral dient die Capsula interna als Grenze. Der Hypothalamus erstreckt sich von rostral von der Lamina terminalis und der Commissura anterior bis zum kaudal gelegenen Subthalamus (47).

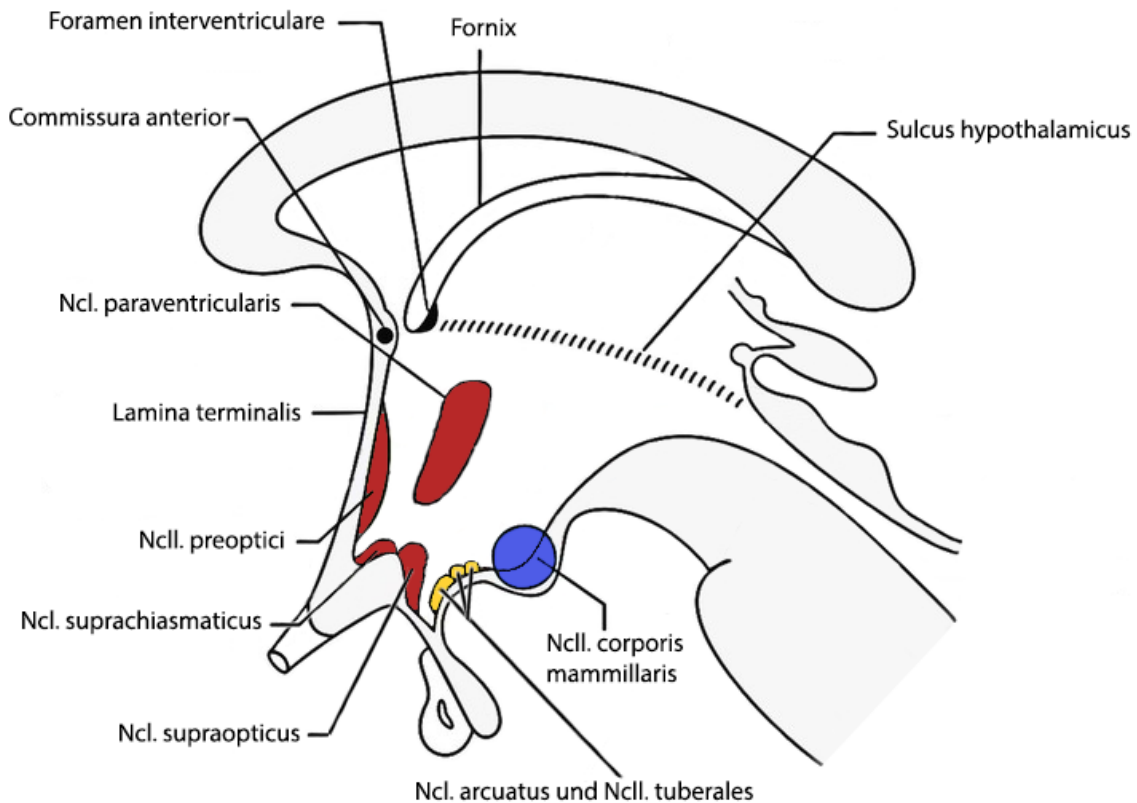


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Hypothalamus und einiger seiner Kerne.

1.2.2 Funktion

Topografisch kann man die vielen Kerne des Hypothalamus auf einem Sagittalschnitt in drei Regionen einteilen. Von rostral beginnend befindet sich zuerst die vordere Gruppe, auch chiasmatische Gruppe genannt, als nächstes die mittlere oder tuberale Gruppe und zum Schluss die hintere Kerngruppe (46,47).

Die Kerngebiete und ihre Funktionen werden im Folgenden mit dem Hauptaugenmerk auf die wichtigsten Kerne genauer erklärt.

1.2.2.1 Vordere/chiasmatische Gruppe

Die Ncll. preoptici steuern die Freisetzung der gonadotropen Hormone der Hypophyse und das Sexualverhalten sowie die Thermoregulation (46). Dieses Kernareal weist geschlechtsspezifisch eine unterschiedliche Größe und

Organisation auf, bei Männern kann dieses Areal doppelt so groß sein und doppelt so viele Zellen enthalten wie bei Frauen (48).

Der Ncl. supraopticus steht wie der Ncl. paraventricularis mit seinen Zellfortsätzen in direkter Verbindung mit der Neurohypophyse. Seine Zellkerne produzieren die beiden Hormone Vasopressin und in geringeren Mengen Oxytocin, welches in die Neurohypophyse transportiert wird und von dort in den Blutkreislauf gelangt (46).

Der Ncl. paraventricularis produziert vorwiegend Oxytocin und in kleineren Mengen auch Vasopressin. Während einige Neurone über CRH und Thyrotropin-Releasinghormon (TRH) die Funktion der Adenohypophyse regulieren, greifen andere über Interaktionen mit dem Hirnstamm und dem Rückenmark in das sympathische Nervensystem ein. Zusammen mit dem Ncl. arcuatus der mittleren Kerngruppe werden von hier aus die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht gesteuert (46,49).

Der Ncl. suprachiasmaticus beherbergt die zentrale innere Uhr und steuert somit die zirkadianen Rhythmen des Körpers. Die innere Uhr synchronisiert sich mit dem 24 h Tag über Hell/Dunkel Impulse, welche über den retinohypothalamischen Trakt von den Augen zum Ncl. suprachiasmaticus gelangen (50). Er koordiniert die Freisetzung von vielerlei Peptiden und Hormonen und weist Bindungsstellen für Melatonin auf, welches die Aktivität der Neurone hemmen kann (47).

1.2.2.2 Mittlere/tubercle Gruppe

Der Ncl. arcuatus reguliert zusammen mit dem Ncl. paraventricularis die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht. Hierbei werden die beiden Kerne von dem limbischen System, dem Inselcortex und peripheren Hormonen, wie Leptin, Insulin oder Kortisol beeinflusst (51). Wie viele andere Kerne der mittleren Gruppe wirkt auch der Ncl. arcuatus mit bei der Regulierung der Hypophysenhormone (49).

Die Ncll. tubercles liegen im Tuber cinereum und bilden hauptsächlich Releasinghormone, welche über ein Pfortadersystem zur Adenohypophyse gelangen (46).

Die Neurone des Ncl. tuberomamillaris sind im ZNS einzigartig, da sie histaminerg sind. Von hier aus projizieren die Neurone ins gesamte Gehirn. Histamin sorgt für Wachheit und ist auch am Schlaf/Wach Zyklus beteiligt. In der Weckphase ist die Feuerrate der Neurone am höchsten und während der REM-Schlafphase am niedrigsten (52). Daher haben antihistaminerge Medikamente auch Müdigkeit als Nebenwirkung (46).

1.2.2.3 Hintere Gruppe

Die hintere Kerngruppe wird von den beiden Kernen des Corpus mamillare gebildet, den Ncll. corporis mamillaris. Diese Kerngruppe ist Teil des limbischen Systems und für die Gedächtnisbildung und das Affektverhalten mitverantwortlich. Schädigungen dieser Kerne führen zu erheblichen Einbußen der Merkfähigkeit, Inhalte können nicht mehr ins Langzeitgedächtnis überführt werden. Zusätzlich werden auch vegetative Körperfunktionen über zahlreiche Faserverbindungen mit dem Hirnstamm und dem Rückenmark gesteuert (46).

1.3 Hypothalamus und bipolare Störung

Wie bereits erwähnt ist die bipolare Störung eine Erkrankung mit einer starken genetischen Disposition. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Veränderungen von Genen der inneren zirkadianen Uhr und der bipolaren Störung besteht (53). Man hat bereits SNPs in Genen der inneren Uhr erforscht, z.B. fand man im *CLOCK*-Gen an Position 3111 einen Austausch zweier Nukleotide, statt Thymin befindet sich an dieser Stelle ein Cytosin (3111C). PatientInnen mit diesem SNP zeigen eine verringerte Schlafdauer, einen späteren Einschlafzeitpunkt (54) und gehäufte Episoden von Insomnie (55). Des Weiteren konnte eine Häufung von affektiven Episoden beobachtet werden (56). Aber auch Veränderungen im *ARNTL*-Gen werden mit der bipolaren Störung in Verbindung gebracht, vor allem im Zusammenhang mit Schlafstörungen und verkürzter Schlafdauer (28). Es besteht auch ein möglicher Zusammenhang zwischen SNPs im *ARNTL*-Gen und dem Ansprechen auf eine Lithiumprophylaxe. Bei den Period-Genen konnte für *PER3* die größte Korrelation mit der bipolaren Störung gefunden werden, Mutationen in diesem Gen werden

mit einem früheren Krankheitsbeginn, aber auch mit Schwankungen in der zirkadianen Rhythmik assoziiert (57).

Aber nicht nur im SCN laufen die im Kapitel 1.1.2.4 beschriebenen oszillatorischen Funktionen ab, sondern auch die Peripherie besitzt diese molekularen Uhren. Der SCN ist der Haupttaktgeber und synchronisiert die peripheren Uhren über verschiedene Signale, welche z.B. über das vegetative Nervensystem übermittelt werden. Der SCN steuert die zirkadiane Ausschüttung von vielen Hormonen, aber auch die Spiegel der Monoamine bzw. Katecholamine und die damit in Verbindung stehende Rezeptoraktivitäten (58). Die Monoamine sind maßgeblich für Motivation, Erregung, Stressverarbeitung und Belohnung zuständig. Diese rhythmische Steuerung scheint den Vorteil zu haben, dass Aktivitäten wie Partnersuche, Nahrungsaufnahme und anderes Sozialverhalten nicht im Konflikt mit den nächtlichen Ruhephasen stehen (59). So weisen Adrenalin und Noradrenalin nachts einen deutlich reduzierten Blutspiegel auf, welcher erst wieder gegen Morgen hin zu steigen beginnt (18).

Der Regulation des SCN unterliegt auch ein weiteres wichtiges System, nämlich die HHN-Achse, die genauen Abläufe hierzu wurden bereits im Kapitel 1.1.2.2 beschrieben. Glukokortikoide sind das Endprodukt dieser Achse und weisen bei der bipolaren Störung vor allem in manischen und depressiven Phasen erhöhte Werte auf, was als Anzeichen für erhöhten psychischen und physischen Stress gedeutet werden kann. Erhöhte Kortisolwerte im Blut steigern auch die Katecholaminwerte durch Aktivierung der sympathischen Nervenendigungen im Nebennierenmark (18). Durch die Reizung des Nervus splanchnicus wird zum einen die Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark stimuliert, aber auch die Biosynthese von Adrenalin aus Noradrenalin gesteigert. Dies erfolgt mittels des Enzyms Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT). Die Enzymaktivität wird durch Kortisol gesteigert, indem es zum einen dessen Transkription steigert und zum anderen vor dem posttranslatorischen Abbau schützt (60). Durch den gestörten Feedback-Mechanismus der HHN-Achse in den affektiven Erkrankungen kommt es somit zur fortlaufenden Stimulation des Hypothalamus. Aber nicht nur Kortisol und Katecholamine sind Marker für Stress im Körper, auch oxidativer Stress und Endoplasmatischer Retikulum-Stress (ER-Stress) treten hierbei auf und könnten

potentiell neurotoxisch auf den Hypothalamus wirken. Studien zeigten, dass erhöhte periphere oxidative Stressmarker mit einem verringerten Hippocampusvolumen korrelieren (61,62).

2 Hypothesen

Das Ziel dieser Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen der bipolaren Störung und dem durch Vermessung von MRT Bildern gewonnenen Volumen des Hypothalamus zu untersuchen.

Als erste Hypothese wird angenommen, dass die Anzahl von affektiven Phasen pro Jahr von PatientInnen mit bipolarer Störung einen Einfluss auf das Volumen des Hypothalamus hat.

Als zweite Hypothese wird angenommen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Hypothalamusvolumen von PatientInnen mit bipolarer Störung und der Plasmakonzentration der Monoamine, Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin besteht.

3 Methoden

3.1 StudienteilnehmerInnen

Die in dieser Diplomarbeit verwendeten Daten wurden aus den BIPFAT und BIPGEN Studien entnommen, welche an der Univ. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurden. Im Rahmen dieser Studien wurde die gesamte psychiatrische und aktuelle Krankengeschichte der TeilnehmerInnen erhoben sowie anthropometrische Messungen, nüchtern Blutabnahmen, kognitive Testungen durchgeführt und verschiedene Fragebögen bezüglich des Lebensstils eingesetzt. Zusätzlich erfolgten eine Magnetresonanztomographie und ein Elektroenzephalografie. Das Ziel dieser Studien ist es, die neurobiologischen Einflüsse auf die bipolare Störung und die Zusammenhänge mit metabolischen Faktoren zu erforschen (63).

Um in die Studien eingeschlossen zu werden, mussten die ProbandInnen ein Mindestalter von 18 Jahren und die Diagnose einer bipolaren Störung, welche nach den Kriterien des DSM-IV gestellt wurde, aufweisen.

Ausschlusskriterien für die StudienteilnehmerInnen waren neurologische Erkrankungen und schwerwiegende internistische Erkrankungen wie zum Beispiel: Rheumatische Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD), systemischer Lupus Erythematodes (SLE), Erkrankungen mit neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Prozessen wie Chorea Huntington, Encephalomyelitis disseminata, Parkinson, Alzheimer, sowie Therapien auf Basis von Interferon-Alpha-haltigen Medikamenten und Hämodialyse.

Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen StudienteilnehmerInnen zu Beginn abgegeben. Die Studien wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Referenznummer: 24-123 ex 11/12 und 23-199 ex 10/11) in Übereinkunft mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki genehmigt.

3.2 Bestimmung der Katecholaminwerte

3.2.1 Gewinnung der Blutproben

Die Gewinnung der Blutproben für die Ermittlung der Plasmaspiegel der Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin erfolgte in der Spezialambulanz für bipolare Störung der Univ. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin Graz. Die PatientInnen wurden gebeten sich nüchtern zwischen 8:00 und 9:00 Uhr morgens in der Ambulanz einzufinden. Nach einem Aufklärungsgespräch über den Nutzen der Studie und den Risiken der Untersuchungen wurde in der Cubita eine periphere Venenverweilkanüle gelegt. Die Blutabnahme aus dieser erfolgte erst nach einer Wartezeit von mindestens 30 Minuten, um zu hohe Katecholaminwerte zu vermeiden. Hämolytische Blutproben wurden verworfen und nicht in die Studie eingeschlossen. Die somit gewonnen Proben wurden innerhalb von 4 Stunden weiter verarbeitet.

3.2.2 Laborchemische Messung der Katecholaminwerte

Nach der Blutabnahme wurden die Blutproben weiter an das Zentrum für Molekulare Medizin am Institut für Pathophysiologie und Immunologie der Medizinischen Universität Graz weitergeschickt. Die laborchemische Messung der Katecholaminwerte wurde wie folgt durchgeführt:

Die Blutproben wurden zuerst mit Sulfatase und β -Glucuronidase inkubiert und anschließend mit dem Kit „ClinRep[®] HPLC Komplettkit Katecholamine im Plasma“ der Firma RECIPE (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, München, Deutschland) aufbereitet. Hierzu wurde 1 ml Plasma mit 50 μ l Internem Standard IS aufgefüllt und in ein Probenvorbereitungssäulchen gefüllt, in welchem sich eine vorgegebene Menge an aktiviertem Aluminiumoxid mit einer Pufferlösung befand. Durch Adsorption isoliert das Aluminiumoxid die Katecholamine aus der Probe. Durch Zentrifugation oder über eine Vakuumstation wurde der restliche Plasmaüberstand entfernt. Um das Aluminiumoxid von unerwünschten Substanzen zu befreien, erfolgten drei Waschvorgänge mit jeweils 1 ml Waschlösung W. Zum aufgereinigten Aluminiumoxid wurde 120 μ l

Elutionsreagenz E hinzugegeben, dadurch eluieren die Katecholamine unter stabilisierenden Umständen. Zur Analyse wurden 40 µl des Eluats in das HPLC (High Performance Liquid Chromatography)-Gerät injiziert. Die chromatographische Trennung der Katecholamine erfolgte mit einer Reversed Phase-Säule. Nach der Trennsäule erfolgte die Registrierung der einzelnen Komponenten mit einem elektrochemischen Detektor. Nach der Internen Standard-Methode wurden die somit erhaltenen Chromatogramme über die Peakflächen ausgewertet (64).

3.3 Magnetresonanztomographie

Die TeilnehmerInnen erhielten im Rahmen der BIPFAT und BIPGEN Studien eine Magnetresonanztomographie des Gehirns. Diese wurde an der Klinik für Radiologie des LKH-Univ. Klinikum Graz durchgeführt. Das Verfahren der Magnetresonanztomographie wurde gewählt, da mit dieser Methode im Vergleich zur Computertomographie viel höhere Kontraste in Weichgeweben wie dem Gehirn erzielt werden können (65).

3.3.1 Imaging Parameter

Die volumetrischen T1- und T2- gewichteten MRT-Aufnahmen der PatientInnen wurden an einem 3T Ganzkörpertomographen (TimTrio; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Folgende Sequenzen wurden durchgeführt:

- Hochauflösende T1-gewichtete 3D Sequenz mit Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) mit Abdeckung des gesamten Gehirns (TR = 1900ms, TE = 2,19ms, Inversionszeit = 900ms, Anregungswinkel = 9°, isotrope Auflösung von 1 mm)
- T2-gewichtete Sequenz (TR = 5260ms, TE = 10ms, In-plane Auflösung 0,86x0,86mm, Schichtdicke 3 mm)

3.4 Hypothalamus Segmentation

3.4.1 Registrierungsverfahren

Zuerst wurden die verwendeten T1- und T2- gewichteten MRT-Bilder in den Montreal Neurological Institute (MNI)–152-1mm Standardraum transformiert, um eine Überlagerung und anschließende Segmentierung mit 1mm vereinheitlichter Schichtdicke zu ermöglichen. Die Transformation wurde mit dem automatischen MRT Registrierungsstool FSLFLIRT (FSL, Oxford, <https://www.win.ox.ac.uk>) gemäß publizierter und offen zugänglicher Protokolle durchgeführt (66,67).

3.4.2 Segmentation

Die Segmentierung des Hypothalamus erfolgte manuell mit dem frei verfügbaren Programm ITK-SNAP (<http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>) Version 3.4.0 (68) und wurde nach den Angaben von Bocchetta et al. durchgeführt (69).

Der Hypothalamus wurde primär in den coronalen Schichten der T1-gewichteten Aufnahmen erfasst und in einem weiteren Schritt mit den dazugehörigen T2-gewichteten Bildern abgeglichen und bei Bedarf angepasst. Geht man von einer Schichtdicke von 1 mm aus, waren durchschnittlich 12 bis 15 Schichten zu bearbeiten. Einige anatomische Strukturen sind auf den coronalen Schichten schwieriger abzugrenzen. Hierzu zählen vor allem der Fornix und die tuberale Kerngruppe. Um die Genauigkeit zu erhöhen, müssen die axialen und sagittalen Schichten zur Hilfe herangezogen werden (69). In die Segmentation dieser Arbeit wurden alle in Kapitel 1.2.2 erwähnten Kerngruppen eingeschlossen. In der Literatur gibt es hierzu unterschiedliche Segmentationsprotokolle, welche nicht alle die hintere Kerngruppe mit den Corpora mamillaria miteinschließen (70,71).

Die in Kapitel 1.2.1 beschriebenen anatomischen Begrenzungen wurden in der Segmentierung des Hypothalamus als Hilfe herangezogen. Da die Lamina terminalis in MRT Aufnahmen nur schlecht zu erkennen ist wurde als Startpunkte die Schicht gewählt in der die Commissura anterior als erstes als durchgängiger heller Bogen erscheint (Abbildung 5). In den meisten Aufnahmen sieht der Tractus opticus in dieser ersten Schicht auch wie zwei vom Gehirn herabhängende

Tropfen aus. Mit der Segmentation wird fortgefahren bis die Schicht erreicht ist, in der die kaudalen Enden der Corpora mamillaria noch gut zu erkennen sind (69).



Abbildung 5: Darstellung des Startpunktes für die Segmentation. Am mittleren Bild kann man die Commissura anterior gut als hellen durchgehenden Bogen sehen. Das Bild links ist eine Schicht zuvor und das rechte Bild eine darauf. Ebenfalls auf diesem Bild zu sehen ist der Tractus opticus, welcher wie zwei vom Gehirn herabhängende Tropfen aussieht.

Am schwierigsten ist es, lateral den Hypothalamus von den benachbarten Strukturen abzugrenzen. Die Unterscheidung von angrenzenden Fasern der weißen Substanz, wie z.B. das diagonale Band von Broca oder das mediale Vorderhirnbündel, fällt nicht immer leicht, obwohl diese eine etwas höhere Intensität gegenüber dem Hypothalamus zeigen sollten. Im lateralen Bereich trifft der Hypothalamus auch auf Strukturen der grauen Substanz, welche nicht zum Hypothalamus gehören, wie z.B. Stria terminalis, Substantia innominata mit dem Ncl. basalis Meynert, Substantia nigra, Ncl. Subthalamicus (69,72). Falls keine anatomische Landmarke klar ersichtlich ist, kann als Hilfestellung eine gerade Linie von der Außenkante des Tractus opticus zum Fornix, der Capsula interna in den rostralen Schichten oder dem Sulcus hypothalamicus in den kaudalen Schichten gezogen werden (73).

In die verbleibenden drei Richtungen fällt die Abgrenzung leichter. Nach medial hin dient in allen Schichten der III. Ventrikel als Grenze, hier ist nur darauf zu achten den Ncl. Paraventricularis so gut wie möglich zu erfassen, da dieser dicht an der ependymalen Auskleidung des Ventrikels anliegt (69).

Da der Hypothalamus den Boden des Diencephalons bildet, ist auch nach ventral zumeist eine gute Abgrenzung möglich. Im Bereich der Sehnervenkreuzung

sollten die Kerne der vorderen Gruppe vorsichtig in die Segmentation mit eingeschlossen werden (69).

Dorsal fungiert die Commissura anterior in den ersten paar Schichten als oberste Grenze, danach wird hierfür der Sulcus hypothalamicus verwendet. Falls nötig können auch der Tractus mamillothalamicus, das obere Ende des Fornix oder das Crus posterior der Capsula interna als Landmarken herangezogen werden (74,75).

Die weißen Fasern des Fornix wurden von der Segmentation ausgeschlossen. Wie vorher schon erwähnt müssen hierzu die sagittalen Schnittbilder ebenfalls überprüft werden, um die Genauigkeit zu verbessern.

In jeder Schicht wurden zuerst für beide Hypothalamushälften jeweils 4 Grenz-Voxel festgelegt, in jede Richtung einer. Anschließend wurden diese 4 Landmarken der Außengrenze entlang miteinander verbunden, um somit einen Umriss der Struktur zu erhalten. Dieser Umriss wird danach ausgefüllt und mit dem korrespondierenden T2-gewichteten Bild und den anderen Ebenen abgeglichen (69). In Tabelle 2 sind die bei der Segmentierung verwendeten anatomischen Landmarken zusammengefasst.

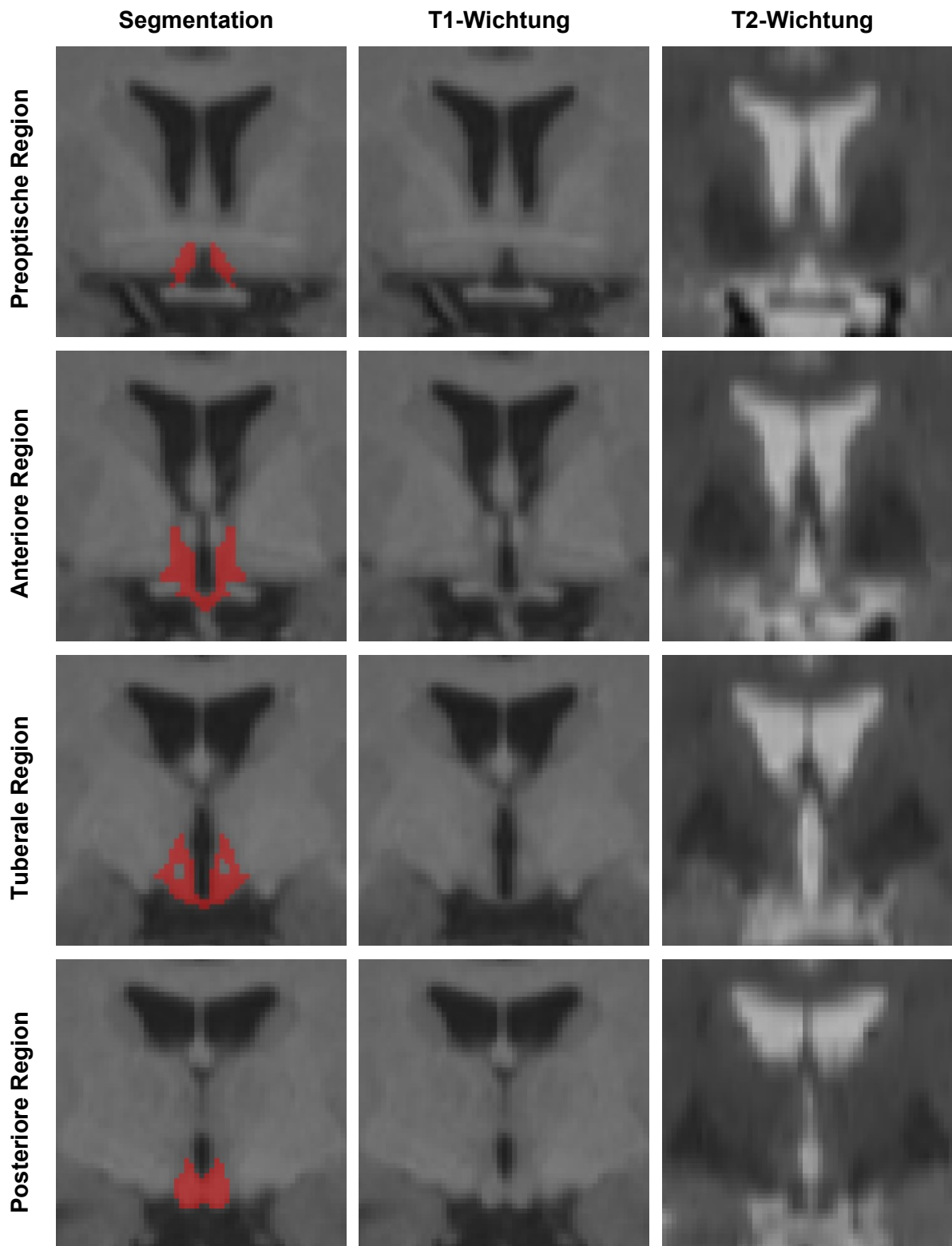


Abbildung 6: Ausschnitte aus der Segmentation des Hypothalamus. Hier abgebildet ist jeweils eine coronale Schicht aus den vier Regionen, welche in Tabelle 3 zu sehen sind. Links T1-Wichtung mit eingezeichneten Hypothalamus, in der Mitte T1-Wichtung und rechts die dazu korrespondierende T2-Wichtung

Tabelle 2: Zusammenfassung der Landmarken des Segmentationsprotokolls nach (69). Landmarken welche durch ein Komma (,) getrennt sind, befinden sich auf der gleichen hierarchischen Ebene, wenn Landmarken durch (>) getrennt sind, sind diese von absteigender Hierarchie. Im Zweifelsfall sollte, die Landmarke gewählt werden, welche am besten identifiziert werden kann.

| Coronale Landmarken | ventral | dorsal | medial | lateral |
|--|---|---|---|---|
| Preoptische Region (erste Schicht mit einer durchgängigen Commissura anterior) | Chiasma opticum | Commissura anterior, Columna fornicis | Mittellinie zwischen den beiden Hyothalamushälft, 3. Ventrikel, Lamina terminalis | Diagonales Band > Fasciculus telencephalicus medialis > Außenkante des Chiasma opticum |
| Anteriore Region (erste Schicht mit ipsilateral Foramen Monroi) | Trennlinie zwischen Gehirnparenchym und basalen Liquorräumen, Hypophysenstiel | 1. Schicht: ventral des Fornix, 2. Schicht: lateral des Fornix, 3. Schicht: dorsal des Fornix > medialer Pol der Capsula interna | Mittellinie zwischen den beiden Hyothalamushälft, 3. Ventrikel | Capsula interna, Globus pallidus medialis, Außenkante des Tractus opticus |
| Tuberale Region (anterioren Pol des ipsilateralen anteroventralen/- medialen Thalamus) | Trennlinie zwischen Gehirnparenchym und basalen Liquorräumen | Sulcus hypothalamicus > medialer Pol der Capsula interna > Kreuzung zwischen der Ventrikelwand und der verlängerten dorsale Kante des Putamen | Mittellinie zwischen den beiden Hyothalamushälft, 3. Ventrikel | Capsula interna, Globus pallidus medialis |
| Posteriore Region (anteriore und posteriore Ausdehnung des ipsilateralen Corpora mamillaria) | Trennlinie zwischen Gehirnparenchym und basalen Liquorräumen | Sulcus hypothalamicus > Radiatio inferior thalami > medialer Pol von Forel-Feld H2 > Tractus mamillothalamicus > Fasciculus mamillaris princeps > Commissura anterior | Mittellinie zwischen den beiden Corpora mamillaria, 3. Ventrikel | Zona incerta, Pedunculus cerebri, Substantia nigra, Ncl. Subthalamicus, Tractus mamillothalamicus |

| Axiale Landmarken | rostral | lateral | medial | kaudal |
|--|--|---|---|---|
| Transversales Level auf Höher der Commissura anterior | Commissura anterior | Stria medullaris thalami, Radiatio inferior thalami | Mittellinie zwischen den beiden Hyothalamushälft, 3. Ventrikel | Thalamus > Tractus mamillothalamicus |
| Transversales Level auf Höhe des Diagonalen Bandes | Diagonales Band | Diagonales Band, Stria medullaris thalami, Radiatio inferior thalami, Pedunculus cerebri, Ansa lenticularis, Tractus mamillotegmentalis | Mittellinie zwischen den beiden Hyothalamushälft, 3. Ventrikel, Lamina terminalis | Ender des Corpus mamillare > posteriorer Rand des Tractus mamillothalamicus |
| Transversales Level auf Höhe des Tractus opticus | Trennlinie zwischen Gehirnparenchym und basalen Liquorräumen | Tractus opticus, Ansa lenticularis | 3. Ventrikel, Mittellinie zwischen den Corpora mamillaria | Ende des Corpus mamillare, Pedunculus cerebri |
| Sagittale Landmarken | rostral | dorsal | ventral | kaudal |
| medial nach lateral | Diagonales Band | Sulcus hypothalamicus, Radiatio inferior thalami, Thalamus | Trennlinie zwischen Gehirnparenchym und basalen Liquorräumen, Hypophyse | Forel-Feld H2, Fasciculus mamillothalamicus princeps, Zona incerta |

3.5 Berechnung des Hypothalamusvolumens

Das Hypothalamusvolumen in mm³ wurde mit Hilfe des Programmes FSLMATHS (FSL, Oxford, <https://www.win.ox.ac.uk>) berechnet. Hierzu wurde die Schichtdicke der T1-gewichteten Aufnahmen mit der Fläche des Hypothalamus in den einzelnen Schichten multipliziert. Anschließend wurde das Hypothalamusvolumen für das totale intracraniale Volumen (TIV) normalisiert. Mit Hilfe der Software „Freesurfer“, welche online frei zur Verfügung steht (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/eTIV>), wurde das TIV von den T1-gewichteten MPRAGE Scans ermittelt (76). Zur Berechnung des normalisierten Hypothalamusvolumens wurde folgende Formel verwendet (77):

$$nVol_{(i)} = \frac{Vol_{(i)}}{TIV_{(i)}} \times 10000$$

$nVol_{(i)}$... normalisiertes Hypothalamusvolumen des Individuums „i“

$Vol_{(i)}$... Hypothalamusvolumen des Individuums „i“

$TIV_{(i)}$... totales intracranielles Volumen des Individuums „i“

3.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 23 (SPSS inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt. Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Die verwendeten Daten wurden visuell durch Inspektion der Histogramme und mittels Shapiro-Wilk- und Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft.

Zur Untersuchung, ob die Anzahl von affektiven Phasen pro Jahr einen Einfluss auf das Hypothalamusvolumen hat, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Das für das totale intrakraniale Volumen normalisierte Hypothalamusvolumen war in allen Regressionsanalysen die abhängige Variable.

Die Phasenanzahl pro Jahr wurde als unabhängige Variable gewählt. Als Co-Varianten flossen Alter und Geschlecht der PatientInnen in das Modell mit ein. PatientInnen mit einem Rapid Cycling Verlauf wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ab 4 oder mehr affektiven Phasen innerhalb von 12 Monaten spricht man von Rapid Cycling. Daher wurden die Werte von PatientInnen mit mehr als durchschnittlich 4 affektiven Episoden pro Jahr in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

Bei der zweiten Fragestellung wurde mittels multipler linearer Regressionsanalyse untersucht, ob das Hypothalamusvolumen und die Monoaminspiegel im peripheren Blut korrelieren. Abhängige Variable war das Hypothalamusvolumen. Als unabhängige Variablen wählten wir jeweils separat die Plasmaspiegel von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin. Kontrollvariablen waren Alter und Geschlecht der PatientInnen. Ausreißer in den für dieses Modell verwendeten Datensätzen wurden nach einer Methode von Hoaglin et al. (78) detektiert und aus den Analysen ausgeschlossen.

Um standardisierte und somit untereinander vergleichbare Werte zu erhalten, wurde mit allen Variablen eine z-Transformation durchgeführt. Wir präsentieren für alle Analysen Betawerte, 95% Konfidenzintervalle und p-Werte.

4 Ergebnisse

Tabelle 3: Kohortenbeschreibung der Studiengruppe

| Kohorten-Beschreibung | |
|--|----------------|
| GesamtteilnehmerInnen (N) | N = 86 |
| Klinische Angaben | |
| Geschlecht m (n %) | 43 (50%) |
| Geschlecht w (n %) | 43 (50%) |
| Alter (Jahre), (M ± SD) | 43,9 ± 14,2 |
| Alter, m | 44,0 ± 15,1 |
| Alter, w | 43,8 ± 13,3 |
| BMI (kg/m ²), (M ± SD) | 27,7 ± 4,8 |
| BMI, m | 27,5 ± 3,7 |
| BMI, w | 27,8 ± 5,8 |
| Raucher (n %) | n = 46 (52%) |
| Raucher, m (n %) | 24 (52%) |
| Raucher, w (n %) | 22 (48%) |
| Phase | |
| Euthym (n %) | 59 (69%) |
| Nicht-Euthym (n %) | 27 (31%) |
| Fragebogen | |
| HAMD, M ± SD | 6,1 ± 4,5 |
| YMRS, M ± SD | 1,0 ± 2,0 |
| Medikamente | |
| Lithium, (n %) | 25 (29%) |
| Antiepileptika, (n %) | 25 (29%) |
| Hypothalamus | |
| Hypothalamusvolumen (mm ²), (M ± SD) | 1273,8 ± 101,4 |
| Hypothalamusvolumen m (mm ²), (M ± SD) | 1277,3 ± 100,1 |
| Hypothalamusvolumen w (mm ²), (M ± SD) | 1270,4 ± 103,8 |
| Hypothalamusvolumen normalisiert | 8,5 ± 1,2 |
| Hypothalamusvolumen normalisiert, m | 8,2 ± 1,3 |
| Hypothalamusvolumen normalisiert, w | 8,8 ± 1,0 |

Die Stichprobe umfasste 86 PatientInnen mit bipolarer Störung, Frauen und Männer waren zu gleichen Teilen vorhanden, jeweils 43 Frauen und 43 Männer. Die PatientInnengruppe war im Alter von 18 bis 82 Jahren ($M = 43,9$, $SD = 14,2$). Die Altersverteilung der Studiengruppe zwischen Männern und Frauen war annähernd ident, wobei Frauen im Durchschnitt geringfügig jünger als Männer waren. Der Body-Mass-Index (BMI) betrug im Mittelwert $27,7 \text{ kg/m}^2$ ($SD = 4,8$). In

etwa die Hälfte (52%) der PatientInnen gab an, RaucherInnen zu sein, hiervon waren 24 männlich und 22 weiblich. Die Beurteilung der Stimmungslage der PatientInnen wurde mit zwei Fragebögen, HAMD und YMRS, durchgeführt. Anhand der Ergebnisse des Tests konnten die ProbandInnen wie folgt eingeteilt werden: PatientInnen mit HAMD <9 und YMRS <8 waren euthym, eine HAMD ≥9 und YMRS <8 stand für eine depressive Symptomatik und ein HAMD <9 und YMRS ≥8 stand für ein (hypo)manes Zustandsbild. Hierbei wurde ermittelt, dass sich 59 ProbandInnen (69%) zum Zeitpunkt der Rekrutierung in einer euthymen Phase befanden und 27 ProbandInnen (31%) als nicht-euthym beurteilt wurden. Die PatientInnen erreichten bei dem HAMD einen durchschnittlichen Wert von 6,1 ($SD = 4,5$), beim YMRS lag der Mittelwert bei 1,0 ($SD = 2,0$). 25 von 86 PatientInnen waren während dieser Studie unter Lithiumtherapie und ebenso viele erhielten Antiepileptika als Medikation. Der Hypothalamus hatte im Durchschnitt ein Volumen von 1273,8 mm³ ($SD = 101,4$). Für die Berechnungen wurde allerdings das Hypothalamusvolumen bezogen auf das gesamte intrakranielle Volumen nach der Formel von Kapitel 3.5 normalisiert, dieser Wert betrug im Schnitt 8,5 ($SD = 1,2$).

4.1 Hypothalamusvolumen und Anzahl der affektiven Phasen

Für die erste Hypothese wurde untersucht, ob die Anzahl der affektiven Phasen pro Jahr einen Einfluss auf das Hypothalamusvolumen hat. Für die statistische Analyse dieser Fragestellung umfasste die Stichprobe, nach Ausschluss der PatientInnen mit Rapid Cycling, 76 TeilnehmerInnen. Im Durchschnitt wurden 1,2 affektive Phasen pro Jahr ($SD = 0,9$) von den ProbandInnen durchlebt (Abbildung 7). Der Mittelwert des normalisierten Hypothalamusvolumens dieser Stichprobe betrug 8,5 ($SD = 1,1$).

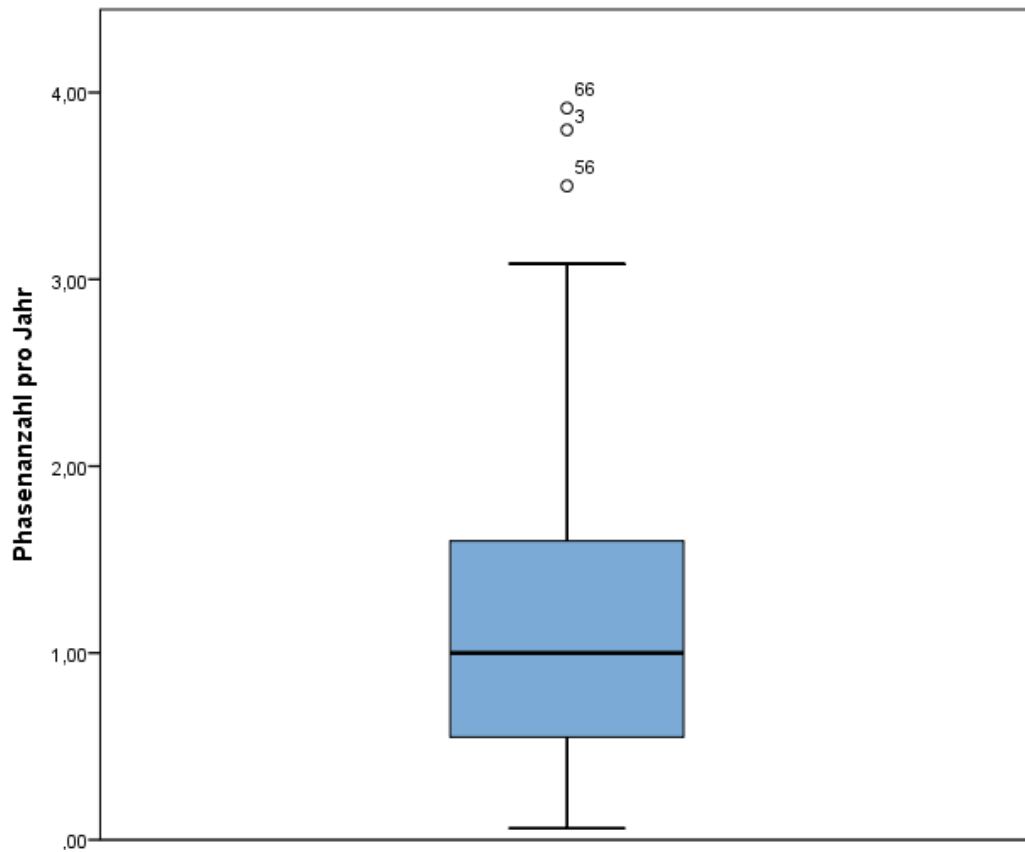


Abbildung 7: Boxplot der durchschnittlichen Anzahl der affektiven Phasen pro Jahr.

Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigte, dass die Anzahl der affektiven Phasen pro Jahr kein signifikanter Prädiktor für das Hypothalamusvolumen ist ($\beta = 0,006$, $p = 0,955$, 95% CI [-0,220, 0,233]). Jedoch weist das Geschlecht einen statistisch signifikanten Effekt auf das Hypothalamusvolumen auf ($\beta = 0,307$, $p = 0,008$, 95% CI [0,084, 0,531]).

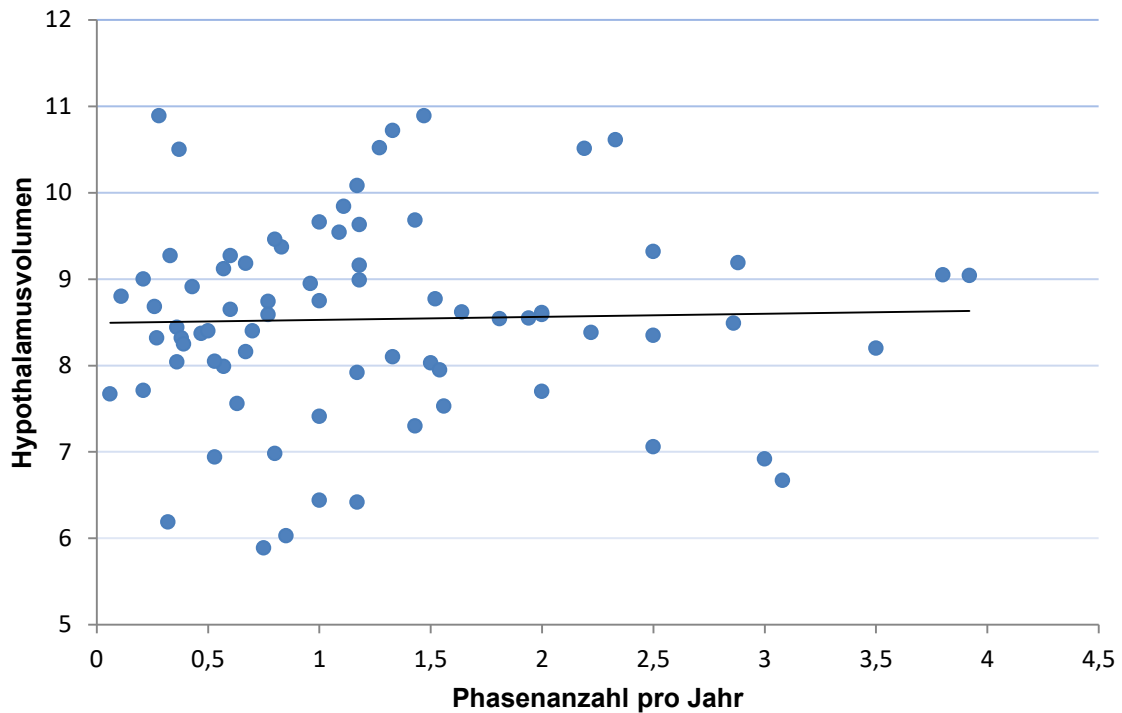


Abbildung 8: Streudiagramm mit Anzahl von affektiven Phasen pro Jahr und dem normalisierten Hypothalamusvolumen.

4.2 Hypothalamusvolumen und Katecholamine

Tabelle 4: Plasmaspiegel der Katecholamine ($M \pm SD$) und normalisiertes Hypothalamusvolumen ($M \pm SD$)

| | n | Plasmaspiegel (pg/ml) ($M \pm SD$) | normalisiertes Hypothalamusvolumen ($M \pm SD$) |
|--------------|----|---|---|
| Noradrenalin | 57 | 2464,0 \pm 1035,2 | 8,5 \pm 1,1 |
| Adrenalin | 53 | 136,8 \pm 78,6 | 8,5 \pm 1,1 |
| Dopamin | 54 | 4092,5 \pm 1925,8 | 8,4 \pm 1,1 |

In dieser Arbeit haben wir uns mit dem Zusammenhang des Hypothalamusvolumens und den Katecholaminen im Plasma von PatientInnen mit bipolarer Störung beschäftigt. Von den 86 TeilnehmerInnen dieser Studie, bei denen das Hypothalamusvolumen in MRT-Bildern vermessen wurde, sind bei 57

Personen die Katecholamine im Plasma bestimmt worden. Der durchschnittliche Wert des normalisierten Hypothalamusvolumens lag bei 8,5 ($SD = 1,1$).

Tabelle 5: Statistische Ergebnisse der Plasmaspiegel der Katecholamine

| | p | β | 95 % Konfidenzintervall für B | |
|--------------|-------|---------|-------------------------------|------------|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Noradrenalin | 0,845 | -0,028 | -0,309 | 0,254 |
| Adrenalin | 0,082 | -0,235 | -0,502 | 0,031 |
| Dopamin | 0,820 | -0,032 | -0,318 | 0,253 |

4.2.1 Hypothalamusvolumen und Noradrenalin

Die Noradrenalinwerte im Plasma der 57 ProbandInnen betragen im Durchschnitt 2464,0 pg/ml ($SD = 1035,2$) (Abbildung 9). Mittels multipler linearer Regressionsanalyse wurde die Korrelation zwischen dem normalisierten Hypothalamusvolumen von PatientInnen mit bipolarer Störung und dem Plasmaspiegel von Noradrenalin untersucht. Der Plasmaspiegel von Noradrenalin korreliert nicht signifikant mit dem normalisierten Hypothalamusvolumen ($\beta = -0,028$, $p = 0,845$, 95% CI [-0,309, 0,254]).

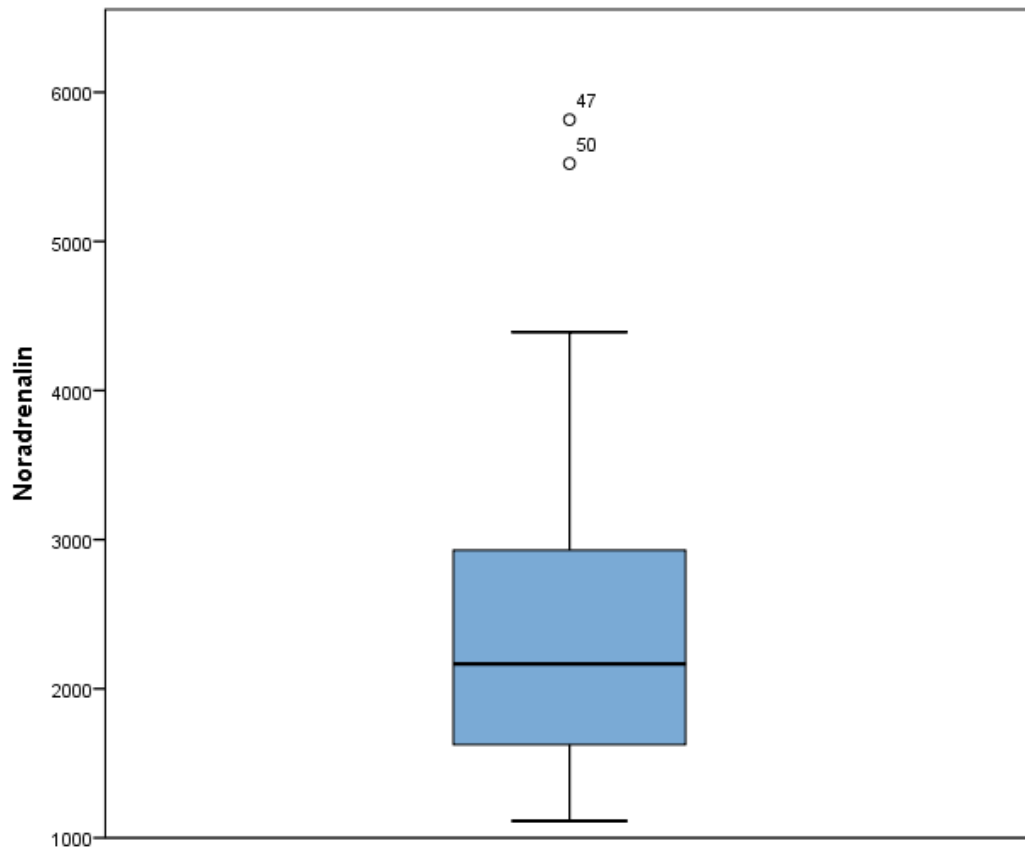


Abbildung 9: Boxplot der gemessenen Noradrenalinwerte im Plasma

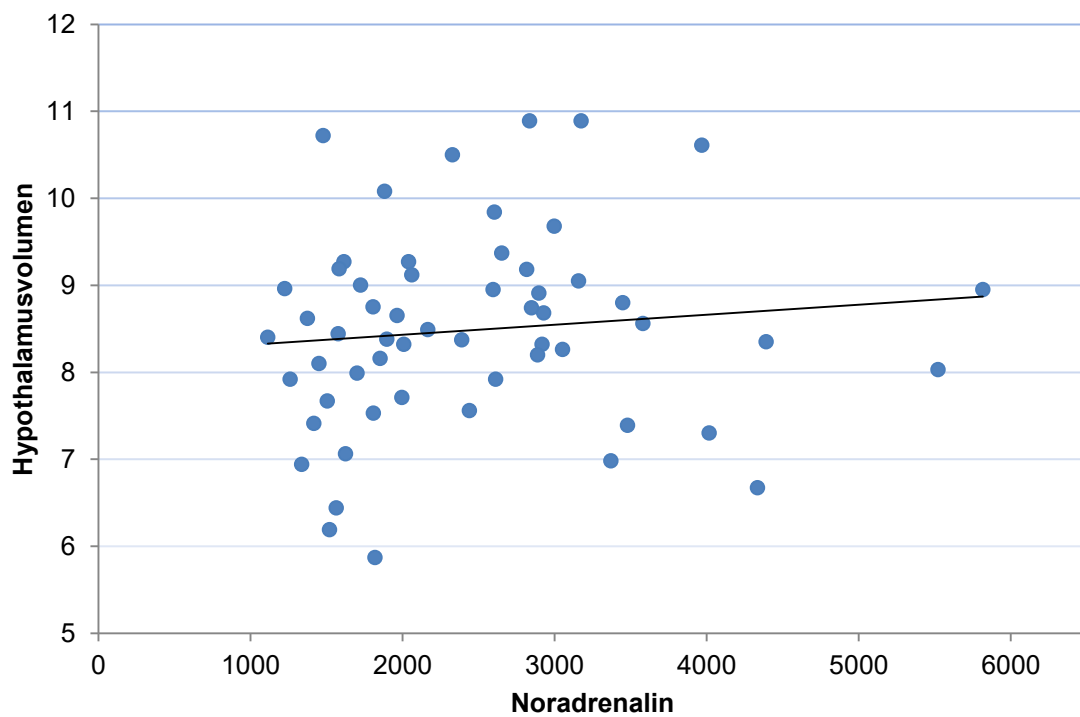


Abbildung 10: Streudiagramm mit Plasmaspiegel von Noradrenalin und normalisierten Hypothalamusvolumen

4.2.2 Hypothalamusvolumen und Adrenalin

Bei der Analyse der Adrenalinwerte im Plasma ergab sich ein Mittelwert von 136,8 pg/ml ($SD = 78,6$) (Abbildung 11). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Hypothalamusvolumen von PatientInnen mit einer bipolaren Störung und deren Adrenalinwerten im Plasma aufgezeigt werden ($\beta = -0,235$, $p = 0,082$, 95% CI [-0,502, 0,031]).

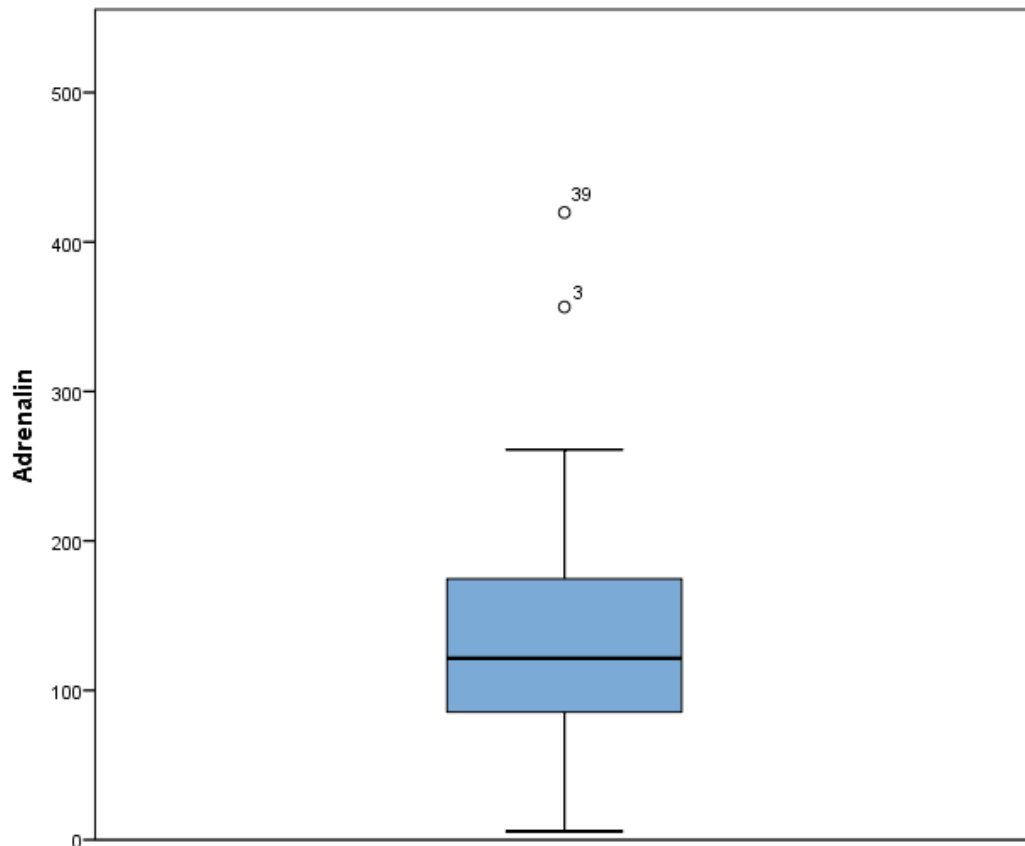


Abbildung 11: Boxplot der gemessenen Adrenalinwerte im Plasma

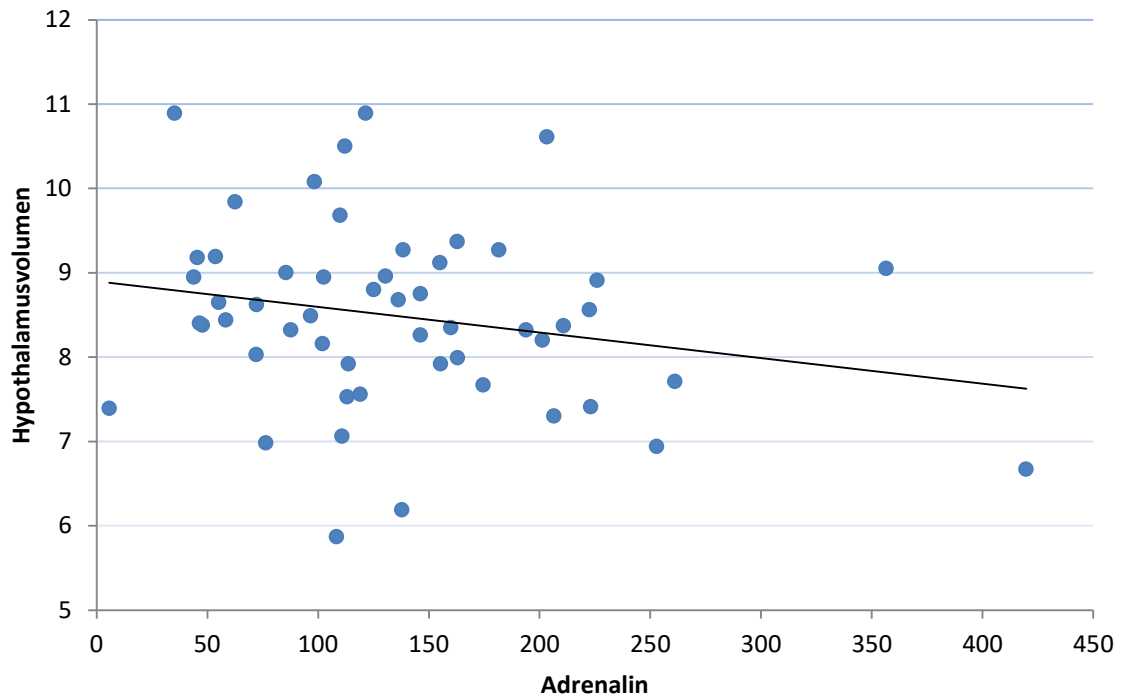


Abbildung 12: Streudiagramm mit Plasmaspiegeln von Adrenalin und normalisierten Hypothalamusvolumen.

4.2.3 Hypothalamusvolumen und Dopamin

Der Dopaminwert im Plasma betrug zum Zeitpunkt der Blutabnahme im Schnitt 5582,7 pg/ml ($SD = 8580,7$) (Abbildung 13). In der multiplen linearen Regressionsanalyse korrelierte das normalisierte Hypothalamusvolumen nicht signifikant mit den im Plasma gemessenen Spiegeln von Dopamin ($\beta = -0,032$ $p = 0,820$, 95% CI [-0,318, 0,253]).

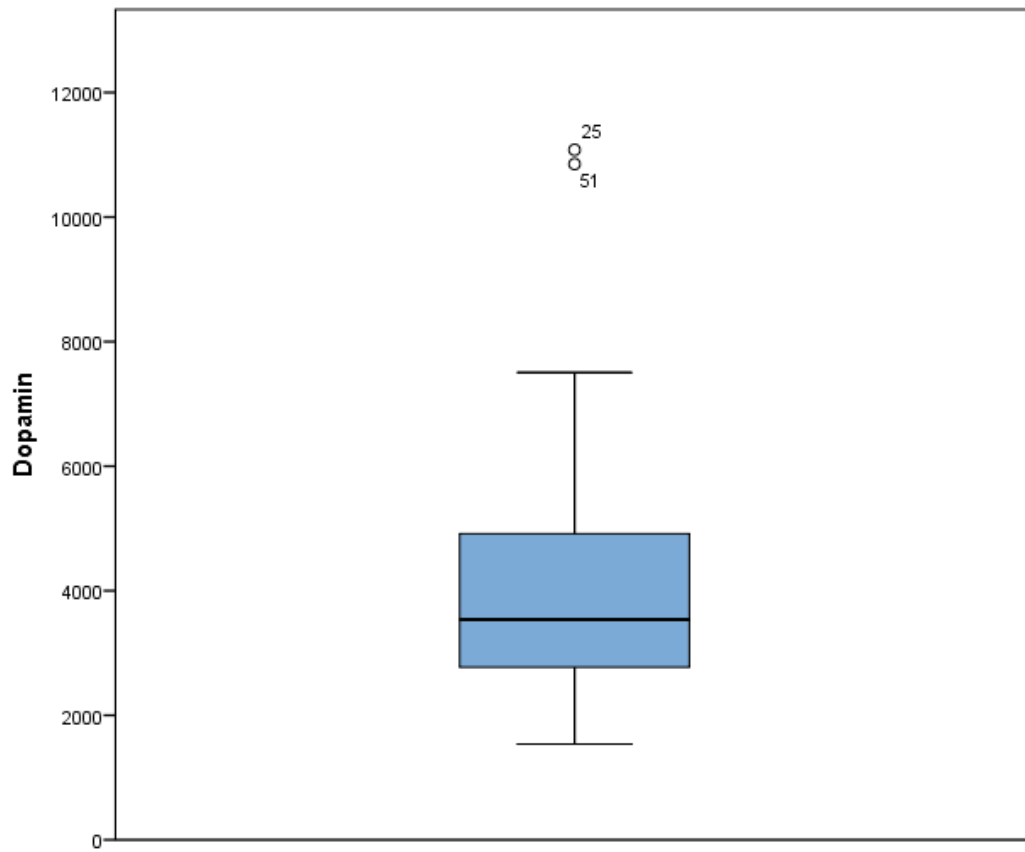


Abbildung 13: Boxplot der gemessenen Dopaminspiegel im Plasma.

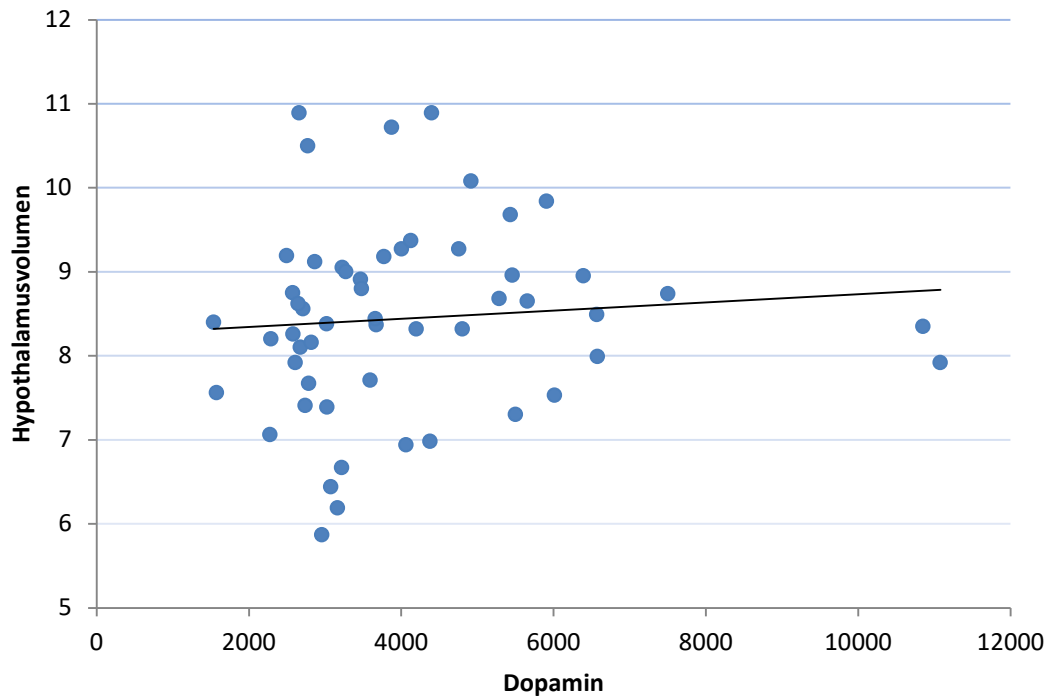


Abbildung 14: Streudiagramm mit Plasmaspiegeln von Dopamin und normalisierten Hypothalamusvolumen

5 Diskussion

5.1 Hypothalamusvolumen und Phasenanzahl

Das erste Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen der Anzahl der affektiven Phasen pro Jahr und dem Hypothalamusvolumen von PatientInnen mit bipolarer Störung zu untersuchen, um somit weitere Einblicke in die Komplexität der Pathophysiologie dieser Erkrankung zu erhalten. Im Rahmen dieser Arbeit konnte kein signifikanter Einfluss der Phasenanzahl auf das Hypothalamusvolumen festgestellt werden.

Eine zentrale Rolle in dieser Fragestellung spielt die HHN-Achse. Abweichende Funktionen dieses Regelkreises in einer Depression wurden schon mehrfach in Studien belegt (79,80), Cervantes et al. konnten z.B. zeigen, dass auch PatientInnen in einer manischen Phase im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erhöhte Kortisolwerte in 24-h Sekretionsprofilen aufwiesen (16). Erhöhte Kortisolwerte beeinflussen neurophysiologische Vorgänge und können zu Veränderungen von Gehirnstrukturen führen. Evidenz hierzu konnte man im Hippocampus (81), der Amygdala (82) und dem präfrontalen Cortex (83,84) finden. Ähnliche Veränderungen konnten auch in verwandten Erkrankungen wie der unipolaren Depression (85,86) oder in einer Psychose (87) gefunden werden. Auch in internistischen Krankheitsbildern wie dem Cushing Syndrom wurde die Wirkung von Kortisol auf die Gehirnstruktur untersucht, wobei ähnliche Alterationen beobachtet wurden (88,89). Die Hypophyse als Teil dieses Regelkreises weist in einigen Neuroimaging-Studien bei PatientInnen mit bipolarer Störung eine Zunahme ihres Volumens auf (90,91). Das Ergebnis dieser Studien könnte man ebenfalls mit einer hyperaktiven HHN-Achse in Verbindung bringen. Da der Hypothalamus durch seine regulatorischen Aktivitäten mit allen zuvor genannten Strukturen in engem Kontakt steht und auch noch viele weitere Vorgänge, welche in der bipolaren Störung eine Rolle spielen, moduliert, lässt dies den Schluss zu, dass auch dieser mit einer Strukturveränderung auf die alterierten neurophysiologischen Vorgänge in einer affektiven Phase reagiert. Bao et al. (92) untersuchten immunhistochemisch post mortem den Hypothalamus von PatientInnen mit unipolarer und bipolarer affektiver Erkrankung. Hierbei fanden sie

im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine erhöhte Anzahl von CRH-produzierenden Neuronen im Ncl. paraventricularis sowie eine Volumensvergrößerung dieser Region. Zusätzlich konnte eine große Population von CRH-produzierender Neurone im Thalamus gefunden werden, welcher somit ebenfalls ein erhöhtes Gesamtvolumen aufwies.

Veränderungen des BDNF-Levels im Gehirn könnten ebenfalls einen Einfluss auf das Volumen des Hypothalamus haben. Stress und somit auch eine Aktivierung der HHN-Achse führt zu einer Erniedrigung von BDNF in manischen und depressiven Krankheitsphasen (93). BDNF fördert die Neurogenese und die Differenzierung von Neuronen und Synapsen und wirkt schützend auf bereits existierende Neuronen. Zusätzlich spielt es eine wichtige Rolle in neuronaler Plastizität und in Prozessen der Gedächtnisbildung (2). Genetikstudien zeigten, dass eine signifikante Assoziation zwischen SNPs des *BDNF*-Gens und der bipolaren Störung besteht, dies konnte vor allem beim val66met Polymorphismus gezeigt werden (94-96). Erniedrigte Spiegel von BDNF stehen im Zusammenhang mit Strukturveränderungen im Hippocampus und dem präfrontalen Cortex (97).

Auch oxidativer Stress, ausgelöst unter anderem durch physischen und psychischen Stress wirkt schädigend auf neuronale Strukturen (98). Oxidation von Lipiden oder DNA kann über Apoptose zu Zelltod und Neurodegeneration führen (99). Auslösend hierfür ist eine erhöhte Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS), welche das antioxidative System des Körpers mithilfe von Enzymen nicht mehr unschädlich machen kann. Gemessen wird der oxidative Stress anhand der Spiegel von antioxidativen Enzymen, wie z.B. Superoxid-Dismutase (SOD). So zeigen PatientInnen mit einer bipolaren Störung in manischen und depressiven Phasen eine erhöhte Aktivität von SOD (100). Elvsåshagen et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei PatientInnen mit Bipolar-II-Störung erhöhte periphere oxidative Stressmarker negativ mit dem Hippocampusvolumen korrelieren (62). Ähnliche Ergebnisse konnten auch in der unipolaren Depression gefunden werden (61).

ER-Stress kann ebenfalls einen potentiellen neurotoxischen Effekt auf Gehirnstrukturen haben. ER-Stress resultiert aus einer Anhäufung von ungefalteten oder fehlerhaft gefalteten Proteinen im endoplasmatischen

Redikulum, das z.B. durch eine erhöhte Anzahl von ROS, Hyperglykämie oder einem metabolischen Syndrom hervorgerufen werden kann. Wenn das ER die Menge an fehlerhaften Proteinen nicht mehr bewältigen kann, leitet es den Zelltod ein (101). Pfaffenseller et al. zeigten, dass bei PatientInnen mit bipolarer Störung eine dysfunktionale Verarbeitung von ER-Stress vorliegt. Nach Induktion von ER-Stress zeigten kultivierte Lymphozyten der PatientInnen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Zelltodrate (102).

Nicht zu vernachlässigen ist auch der potentielle Effekt von Medikamenten auf das Volumen von Gehirnstrukturen. Hier ist vor allem Lithium zu nennen, welches einen neuroprotektiven Effekt auf Gehirnstrukturen aufweist (40). Yucel et al. (103) konnten zeigen, dass sich bereits nach einer ca. 4-wöchigen Lithiumtherapie die Hippocampusvolumina in MRT-Bildern von PatientInnen mit bipolarer Störung unterschieden. Die mit Lithium therapierte Gruppe wies ein größeres Volumen im Vergleich zu einer unbehandelten PatientInnengruppe auf. Inwieweit es sich hierbei um einen dosisabhängigen Effekt handelt, ist nicht bekannt und wäre eine interessante Fragestellung für zukünftige Analysen in unserer Kohorte. Den Effekt von Medikamenten in die hier dargestellten Analysen mit einzubeziehen hätte aber den Rahmen dieser Arbeit gesprengt.

Eine Verschiebung der Flüssigkeitsbalance zwischen dem Ventrikelsystem und dem angrenzenden Hirngewebe ist ein immer wieder diskutiertes Thema in Neuroimaging-Studien. Durch diesen Shift kann es dazukommen, dass Hirngewebe dichter oder auch lockerer zusammengelagert ist und sich daraus ein Größenunterschied ergibt (104, 105). Da man bei der Segmentation des Hypothalamus in MRT-Bildern auf umliegende Landmarken angewiesen ist, können Größenänderungen dieser Strukturen die Messungen beeinflussen.

5.2 Hypothalamusvolumen und Katecholamine

Das zweite Ziel der Arbeit war die Bearbeitung der Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Hypothalamusvolumen und peripheren Katecholaminspiegeln von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin gibt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei PatientInnen mit bipolarer Störung kein

signifikanter Zusammenhang zwischen Hypothalamusvolumen und den Plasmaspiegeln der Katecholamine besteht.

Der Hypothalamus ist eine Hirnregion, die auf vielen Ebenen mit dem restlichen Körper interagiert. Viele Prozesse, welche bei der bipolaren Störung eine Abweichung aufweisen, werden vom Hypothalamus gesteuert, z.B. Schlaf/Wach-Rhythmus, Affektverhalten oder Stressreaktionen. Die Sekretion der Katecholamine unterliegt auf mehrere Ebenen der Steuerung durch den Hypothalamus. Zum einen werden die peripheren Spiegel über die Aktivität der HHN-Achse gesteuert, wobei hohe Kortisolwerte die Produktion von Adrenalin steigern (18). Zum anderen reguliert der Hypothalamus über das sympathische Nervensystem direkt die Ausschüttung der Monoamine in der Peripherie (46). Kortisol als Blutmarker bei affektiven Störungen (106) korreliert mit dem Volumen von Hippocampus (107), Amygdala (82) und präfrontalem Cortex (83,84). Monoamine sind ebenfalls Marker für Stressreaktionen im Körper und könnten wie Kortisol mit Volumensveränderungen zentralnervöser Strukturen korrelieren. In Bezug auf die oben genannte Thematik widmeten wir uns bei dieser Arbeit dem noch weniger untersuchten Hypothalamus.

Eine Rolle in der Regulierung der Monoamine spielt das Enzym MAOA, welches für deren Abbau zuständig ist. Wie bereits zuvor erwähnt, wird die Expression von MAOA durch die molekulare innere Uhr gesteuert. Studien konnten zeigen, dass SNPs in vielen Genen der inneren Uhr, wie z.B. *ARNTL*, *CLOCK*, *PER3*, aber auch im *MAOA*-Gen oder im *CACNA1C*-Gen mit der bipolaren Störung im Zusammenhang stehen (15, 108-110). Einige Arbeiten lassen darauf schließen, dass es Zusammenhänge zwischen genetischen Polymorphismen und Volumensveränderungen in Gehirnstrukturen, welche in der bipolaren Störung eine Rolle spielen, gibt. Der val66met Polymorphismus des *BDNF*-Gens ist mit einem verminderten Hippocampusvolumen assoziiert (111). Wolf et al. konnten bei der Schizophrenie, eine auf genetischer Ebene eng mit der bipolaren Störung verwandten Erkrankung, einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem SNP im *CACNA1C*-Gen und dem Volumen der Amygdala feststellen (112). Dieser Forschungsbereich lässt jedoch noch Raum für weitere Untersuchungen, da es zurzeit noch viele widersprüchliche Ergebnisse gibt. Da die bipolare Störung eine Erkrankung mit einer hohen genetischen Disposition ist, wäre es durchaus

möglich, dass Polymorphismen im Erbgut dieser PatientInnen auch eine Wirkung auf den Hypothalamus haben. Durch den Einfluss der inneren Uhr auf den Katecholaminstoffwechsel, könnten genetische Polymorphismen den Monoaminhaushalt stören. Ein Zusammenspiel aus genetischen Veränderungen und gestörten Monoaminverhältnissen könnte die Struktur des Hypothalamus beeinflussen.

Katecholamine unterliegen vielen Einflussfaktoren und es gibt auch verschiedene Methoden, diese zu bestimmen. Die Ermittlung der Katecholaminspiegel mittels Blutabnahme spiegelt Verhältnisse der Peripherie wieder, aber ist ein einfaches und relativ zeitsparendes Verfahren im Vergleich zur Katecholaminbestimmung aus 24-h Sammelharn. Um konkrete Einblicke in die Vorgänge im Zentralnervensystem zu erhalten, müssten andere, zum Teil invasivere Methoden gewählt werden, z.B. Liquorpunktion, nuklearmedizinische Verfahren oder Untersuchung von Gehirngewebe post mortem. Diese Verfahren wurden innerhalb dieser Studie auf Grund von gegenwärtiger Machbarkeit (post mortem) und ethischen Überlegungen nicht durchgeführt. Zukünftige Studien könnten aber eines oder mehrere dieser Verfahren anwenden, um diese Forschungsfrage weiter zu untersuchen.

5.3 Limitationen

Ein limitierender Faktor für die Untersuchung der Fragestellungen in dieser Arbeit ist, dass das Studiendesign auf einer Querschnittsanalyse basiert und somit nur eingeschränkt eine Kausalität dargestellt werden kann. Mit einem longitudinalen Studiendesign könnte man bessere Aussagen über die Zusammenhänge treffen.

5.3.1 Hypothalamusvolumen

Der Hypothalamus ist im MRT besonders schwierig zu untersuchen, da er im Gegensatz zu anderen Gehirnstrukturen, wie beispielsweise Basalganglien oder Hippocampus, nach wie vor manuell segmentiert werden muss. Dies ist ein sehr zeitaufwendiges Verfahren und es gibt für MRT-Bilder keine im Sinne von Konsensus-Kriterien klar definierten Grenzen für diese Struktur. Daher ist die

Studienlage in Bezug auf das Hypothalamusvolumen bei bipolarer Störung zurzeit noch zu begrenzt, um direkte Vergleiche anstellen zu können. Obwohl die MRT-Bilder mit größter Sorgfalt bearbeitet wurden, beinhaltet diese Methode ein gewisses Fehlerpotential. Dies wurde versucht zu minimieren, indem standardisierte Bedingungen geschaffen wurden. Die Bearbeitung der Bilder erfolgte immer am selben Arbeitsplatz mit gleichbleibender technischer Ausstattung, von einer Person und mit einem standardisierten Arbeitsprotokoll. Die in dieser Arbeit verwendeten MRT-Datensätze hatten die Standardauflösung von 3 Tesla-Geräten, was vorteilhaft bei der Sammlung von Daten ist, da 3 Tesla MRT-Geräte im Vergleich zu 7 Tesla-Geräten günstiger und daher auch weiter verbreitet sind. Der Nachteil hierbei ist jedoch, dass durch die niedrigere Auflösung Abgrenzungen von anatomischen Strukturen erschwert und/oder ungenauer werden können. Aber auch mit einer besseren Bildauflösung können nicht alle Kerngebiete des Hypothalamus ausreichend gut dargestellt werden, um eine Aussage über eine Größenveränderung von einzelnen Kerngebieten innerhalb des Hypothalamus treffen zu können.

5.3.2 Katecholamine

Katecholamine sind Substanzen, die einigen Einflussgrößen unterliegen. Um möglichst korrekte Werte zu erhalten, sollte die Abnahme in einer möglichst stressfreien Umgebung und nach einer Wartezeit von mindestens 20 Minuten aus einer liegenden Venenverweilkanüle erfolgen. Ebenfalls wirken sich Substanzen wie Alkohol, Koffein und Nikotin, aber auch gewisse Medikamente, z.B. Sedativa, Salicylate oder Beta-Blocker, auf die Blutspiegel der Katecholamine aus, daher sollten diese Substanzen mindestens für 12 h vor der Blutabnahme vermieden werden (113, 114). Trotz guter Aufklärung und Einbindung der StudienteilnehmerInnen, kann nicht immer sichergestellt werden, dass auf diese Substanzen verzichtet wurde. Auch Reize, wie z.B. körperlicher Stress durch Aufstehen, können die Werte beeinflussen.

5.4 Konklusion und Ausblick

Diese Arbeit zeigte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Hypothalamusvolumen und Phasenzahl bzw. Hypothalamusvolumen und Katecholaminspiegeln auf. Für die Erforschung dieses Themenbereichs ist noch Raum für zukünftige Untersuchungen, da zurzeit diesbezüglich die Datenlage noch zu gering ist, um eine definitive Aussage zu treffen. Neuro-Imaging-Studien in Bezug auf das Hypothalamusvolumen in affektiven Erkrankungen liefern zurzeit noch wenige und inkonsistente Ergebnisse. Daher können Ursache-Wirkungs-Beziehungen noch nicht ausreichend dargestellt werden. Diese Arbeit ist ein wichtiger weiterer Schritt, um die Pathophysiologie der bipolaren Störung besser verstehen zu können. Jedoch reichen die Ergebnisse dieser Studie allein nicht aus, um die klinische Anwendbarkeit/Relevanz der untersuchten Faktoren abschließend zu beurteilen. Weiterführende Forschungen mit größeren Fallzahlen und alternativen Neuroimaging-Methoden, wie beispielsweise Diffusion Tensor Imaging, sind nötig, um basierend auf diesen Erkenntnissen mögliche Biomarker für die bipolare Störung zu etablieren.

In nachfolgenden Untersuchungen sollte eine Kontrollgruppe gewählt werden. Es wäre interessant die Daten, welche in Zuge dieser Arbeit gesammelt wurden, mit gesunden ProbandInnen zu vergleichen. Da man bereits in anderen Erkrankungen, wie z.B. der Schizophrenie (75) oder der frontotemporalen Demenz (69, 73), signifikante Unterschiede zwischen dem Hypothalamusvolumen von Erkrankten und gesunden Kontrollgruppen gefunden hat. Darüber hinaus könnte man in Folgeprojekten und einer größeren Fallzahl in Mediationsanalysen die Interaktionen zwischen Katecholaminen, der Anzahl von affektiven Phasen und Volumina von Gehirnstrukturen weiter ergründen.

Ein weiterer Schritt wäre auch, mehrere Methoden zu kombinieren oder auch mit anderen bildgebenden Verfahren zu arbeiten. In funktionellen MRT-Untersuchungen von PatientInnen mit bipolarer Störung konnte man in einer manischen Phase eine erhöhte Aktivität der Amygdala unter definierten Testbedingungen feststellen (115). Ein anderes Verfahren wäre z.B. Diffusion-Tensor-Imaging, womit Faserverbindungen im Gehirn erfasst werden können.

Die bipolare Störung ist nach wie vor eine komplexe Erkrankung mit multifaktorieller Genese, welche viele ungeklärte Fragen aufweist und ein großes Forschungspotential für die Zukunft beinhaltet.

6 Referenzen

- (1) Rothenhäusler H, Täschner K. Kompendium Praktische Psychiatrie: und Psychotherapie. : Springer-Verlag; 2012.
- (2) Bengesser S, Reininghaus E. Genetics of bipolar disorder. : PL Academic Research/Peter Lang; 2013.
- (3) Marneros A. The history of bipolar disorders. In: Zarate CA, Manji HK, editors. Bipolar Depression: Molecular Neurobiology, Clinical Diagnosis and Pharmacotherapy Basel: Birkhäuser Basel; 2009. p. 3-16.
- (4) Burton N. A Short History of Bipolar DisorderThe concept of bipolar disorder is surprisingly modern. 2017; Available at: <https://www.psychologytoday.com/blog/hide-and-see/201206/short-history-bipolar-disorder>. Accessed 09/2017, 2017.
- (5) Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biological Psychiatry 2000 15 September 2000;48(6):445-457.
- (6) Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Bipolar Disord 2016;18(5):440-450.
- (7) Arolt V, Reimer C, Dilling H. Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie. : Springer-Verlag; 2011.
- (8) Möller H, Laux G, Kapfhammer H. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie Band 2: Spezielle Psychiatrie. 4. Auflage ed.: Springer-Verlag; 2011.
- (9) Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, et al. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. J Affect Disord 2010 Feb;121(1-2):143-146.
- (10) Fountoulakis KN, Young A, Yatham L, Grunze H, Vieta E, Blier P, et al. The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 1: background and methods of the development of guidelines. International Journal of Neuropsychopharmacology 2017;20(2):98-120.
- (11) Kasper S, Kapfhammer H, Bach M, Butterfield-Meissl C, Erfurth A, Haring C, et al. Bipolare Störungen. Konsensus-Statement–State of the art 2013. ClinCum neuropsy Sonderausgabe November 2013 2013.
- (12) Wright P, Stern J, Phelan M. Core Psychiatry E-Book. : Elsevier Health Sciences; 2012.

- (13) Tölle R, Windgasser K. Psychiatrie: einschließlich Psychotherapie. 17.th ed.: Springer; 2014.
- (14) Bengesser SA, Reininghaus EZ, Lackner N, Birner A, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Is the molecular clock ticking differently in bipolar disorder? Methylation analysis of the clock gene ARNTL. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2016;1-9.
- (15) Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet* 2014 Feb 12;7:33-42.
- (16) Cervantes P, Gelber S, Kin FN, Nair VN, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2001 Nov;26(5):411-416.
- (17) Horn F. Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium. 5. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag; 2012.
- (18) Ehlert U, von Känel R. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie. : Springer; 2010.
- (19) Berger M, Hecht H. Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie: In Zusammenarbeit mit dem Deutschen Cochrane-Zentrum: Herausgegeben von Mathias Berger unter Mitarbeit von Heide Hecht. 5. Auflage ed.: Urban & Fischer; 2014.
- (20) Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2004 Jun;184:496-502.
- (21) Murri MB, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016;63:327-342.
- (22) Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 2007;65(3):209-237.
- (23) Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965;122(5):509-522.
- (24) COPPEN A, SHAW DM, MALLESON A. Changes in 5-Hydroxytryptophan Metabolism in Depression. *Br J Psychiatry* 1965 Jan;111:105-107.
- (25) Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* 2003 Oct;2(3):136-146.
- (26) Lieberman A. Depression in Parkinson's disease—a review. *Acta Neurol Scand* 2006;113(1):1-8.

- (27) Jacobs D, Silverstone T. Dextroamphetamine-induced arousal in human subjects as a model for mania. *Psychol Med* 1986;16(2):323-329.
- (28) Abreu T, Braganca M. The bipolarity of light and dark: A review on Bipolar Disorder and circadian cycles. *J Affect Disord* 2015 Oct 1;185:219-229.
- (29) Li J, Lu W, Beesley S, Loudon AS, Meng Q. Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PloS one* 2012;7(3):e33292.
- (30) Dallaspezia S, Benedetti F. Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(6):488-493.
- (31) Plante DT, Winkelman JW. Sleep disturbance in bipolar disorder: therapeutic implications. *Am J Psychiatry* 2008;165(7):830-843.
- (32) Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;86(2):103.
- (33) Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms: a unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(10):948-952.
- (34) Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev* 2006;26(6):679-694.
- (35) Levenson JC, Wallace ML, Anderson BP, Kupfer DJ, Frank E. Social rhythm disrupting events increase the risk of recurrence among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17(8):869-879.
- (36) DGBS & DGPPN. S3-Leitlinie-Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. Springer 2013.
- (37) Nováková M, Praško J, Látalová K, Sládek M, Sumová A. The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar Disord* 2015;17(3):303-314.
- (38) Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet* 2016(387):1561-1572.
- (39) Muller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology* 2010;62(1):43-49.
- (40) Won E, Kim Y. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *International journal of molecular sciences* 2017;18(12):2679.
- (41) Emamghoreishi M, Keshavarz M, Nekooeian AA. Acute and chronic effects of lithium on BDNF and GDNF mRNA and protein levels in rat primary neuronal,

astroglial and neuroastroglia cultures. *Iran J Basic Med Sci* 2015 Mar;18(3):240-246.

(42) Tanno M, Kuno A, Ishikawa S, Miki T, Kouzu H, Yano T, et al. Translocation of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), a trigger of permeability transition, is kinase activity-dependent and mediated by interaction with voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2). *J Biol Chem* 2014 Oct 17;289(42):29285-29296.

(43) Campos-de-Sousa S, Guindalini C, Tondo L, Munro J, Osborne S, Floris G, et al. Nuclear receptor rev-erb- α circadian gene variants and lithium carbonate prophylaxis in bipolar affective disorder. *J Biol Rhythms* 2010;25(2):132-137.

(44) Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162(11):2152-2161.

(45) Baroncini M, Jissendi P, Balland E, Besson P, Pruvo J, Francke J, et al. MRI atlas of the human hypothalamus. *Neuroimage* 2012;59(1):168-180.

(46) Trepel M. *Neuroanatomie*. 7. Auflage ed.: Elsevier Health Sciences Germany; 2017.

(47) Aumüller G, Aust G, Engele J, et al editors. *Duale Reihe Anatomie*. 4. Auflage ed. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe; 2017.

(48) Swaab D, Hofman M, Lucassen P, Purba J, Raadsheer F, Van de Nes J. Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. *Anat Embryol* 1993;187(4):317-330.

(49) Kahle W, Frotscher M. *Taschenatlas Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane*. : Georg Thieme Verlag; 2013.

(50) Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1318(1):71-80.

(51) Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Jr, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998 May 29;280(5368):1378-1383.

(52) Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology* 2001 April 2001;63(6):637-672.

(53) Lee KY, Song JY, Kim SH, Kim SC, Joo E, Ahn YM, et al. Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(7):1196-1201.

(54) Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC, Lorenzi C, Serretti A, Barbini B, et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity

patterns in patients affected by bipolar depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2007;144(5):631-635.

(55) Serretti A, Benedetti F, Mandelli L, Lorenzi C, Pirovano A, Colombo C, et al. Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2003;121(1):35-38.

(56) Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, et al. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2003;123(1):23-26.

(57) Rybakowski JK, Dmistrz-Weglarz M, Kliwicki S, Hauser J. Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. *Bipolar Disord* 2014;16(2):151-158.

(58) McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007;114(2):222-232.

(59) McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways... *Biol Psychiatry* 2013;74(4):242-249.

(60) Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Cross-talk between adrenal medulla and adrenal cortex in stress. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1148(1):112-117.

(61) Lindqvist D, Mueller S, Mellon SH, Su Y, Epel ES, Reus VI, et al. Peripheral antioxidant markers are associated with total hippocampal and CA3/dentate gyrus volume in MDD and healthy controls-preliminary findings. *Psychiatry Res* 2014 Dec 30;224(3):168-174.

(62) Elvsåshagen T, Zuzarte P, Westlye LT, Bøen E, Josefsen D, Boye B, et al. Dentate gyrus- cornu ammonis (CA) 4 volume is decreased and associated with depressive episodes and lipid peroxidation in bipolar II disorder: Longitudinal and cross-sectional analyses. *Bipolar Disord* 2016;18(8):657-668.

(63) Reininghaus EZ, McIntyre RS, Reininghaus B, Geisler S, Bengesser SA, Lackner N, et al. Tryptophan breakdown is increased in euthymic overweight individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2014;16(4):432-440.

(64) RECIPE Chemicals + Instruments GmbH. Katecholamine im Plasma. 2017; Available at: http://www.recipe.de/de/products_hplc_diagn_01000.html. Accessed 17.03, 2018.

(65) Reiser M, Kuhn F, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. 4. Auflage ed.: Thieme Verlagsgruppe; 2017.

(66) Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 2001 Jun;5(2):143-156.

- (67) Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 2002;17(2):825-841.
- (68) Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;31(3):1116-1128.
- (69) Bocchetta M, Gordon E, Manning E, Barnes J, Cash DM, Espak M, et al. Detailed volumetric analysis of the hypothalamus in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Neurol* 2015;262(12):2635-2642.
- (70) Koolschijn PC, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Hypothalamus volume in twin pairs discordant for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008 Apr;18(4):312-315.
- (71) Terlevic R, Isola M, Ragogna M, Meduri M, Canalaz F, Perini L, et al. Decreased hypothalamus volumes in generalized anxiety disorder but not in panic disorder. *J Affect Disord* 2013 Apr 25;146(3):390-394.
- (72) Schindler S, Schönknecht P, Schmidt L, Anwander A, Strauß M, Trampel R, et al. Development and evaluation of an algorithm for the computer-assisted segmentation of the human hypothalamus on 7-Tesla magnetic resonance images. *PloS one* 2013;8(7):e66394.
- (73) Piguet O, Petersén Å, Yin Ka Lam B, Gabery S, Murphy K, Hodges JR, et al. Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2011;69(2):312-319.
- (74) Makris N, Swaab DF, van der Kouwe A, Abbs B, Boriel D, Handa RJ, et al. Volumetric parcellation methodology of the human hypothalamus in neuroimaging: normative data and sex differences. *Neuroimage* 2013;69:1-10.
- (75) Goldstein JM, Seidman LJ, Makris N, Ahern T, O'Brien LM, Caviness VS, et al. Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biol Psychiatry* 2007;61(8):935-945.
- (76) 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.
- (77) Seixas FL, Saade DCM, Conci A, de Souza AS, Tovar-Moll F, Bramatti I. Anatomical brain MRI segmentation methods: volumetric assessment of the hippocampus. *IWSSIP* 2010;17:247-251.
- (78) Hoaglin DC, Iglewicz B. Fine-tuning some resistant rules for outlier labeling. *Journal of the American Statistical Association* 1987;82(400):1147-1149.

- (79) Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 1999 Sep-Oct;33(5):363-370.
- (80) Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005 Jun;28(2):469-480.
- (81) Hibar D, Westlye LT, van Erp TG, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21(12):1710.
- (82) Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, Kalmar JH, Spencer L, Papademetris X, et al. Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7(6):570-576.
- (83) Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013;37(3):418-435.
- (84) Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee J, Kim SJ, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8(1):65-74.
- (85) Geerlings MI, Gerritsen L. Late-Life Depression, Hippocampal Volumes, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2017 Sep 1;82(5):339-350.
- (86) Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis* 2013;52:24-37.
- (87) Pruessner M, Lepage M, Collins DL, Pruessner JC, Joober R, Malla AK. Reduced hippocampal volume and hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in first episode psychosis: Evidence for sex differences. *NeuroImage: Clinical* 2015;7:195-202.
- (88) Santos A, Granell E, Gómez-Ansón B, Crespo I, Pires P, Vives-Gilabert Y, et al. Depression and Anxiety Scores Are Associated with Amygdala Volume in Cushing's Syndrome: Preliminary Study. *BioMed research international* 2017;2017.
- (89) Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32(9):756-765.
- (90) Takahashi T, Malhi GS, Wood SJ, Walterfang M, Yücel M, Lorenzetti V, et al. Increased pituitary volume in patients with established bipolar affective disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(7):1245-1249.

- (91) MacMaster FP, Leslie R, Rosenberg DR, Kusumakar V. Pituitary gland volume in adolescent and young adult bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disord* 2008;10(1):101-104.
- (92) Bao A, Hestiantoro A, Van Someren EJ, Swaab DF, Zhou J. Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor- α in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders. *Brain* 2005;128(6):1301-1313.
- (93) Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res* 2007 Dec;41(12):979-990.
- (94) De Luca V, Strauss J, Sernalul M, Huang S, Li PP, Warsh JJ, et al. Analysis of BDNF Val66Met allele-specific mRNA levels in bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2008;441(2):229-232.
- (95) Xu J, Liu Y, Wang P, Li S, Wang Y, Li J, et al. Positive association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar disorder in the Han Chinese population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2010;153(1):275-279.
- (96) Green EK, Raybould R, Macgregor S, Hyde S, Young AH, O'Donovan MC, et al. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. *Br J Psychiatry* 2006 Jan;188:21-25.
- (97) Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004 Dec;14 Suppl 5:S503-10.
- (98) Gigante AD, Young LT, Yatham LN, Andreazza AC, Nery FG, Grinberg LT, et al. Morphometric post-mortem studies in bipolar disorder: possible association with oxidative stress and apoptosis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011;14(8):1075-1089.
- (99) Berk M, Kapczinski F, Andreazza A, Dean O, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & biobehavioral reviews* 2011;35(3):804-817.
- (100) Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2007 Sep;41(6):523-529.
- (101) A Bengesser S, Fuchs R, Lackner N, Birner A, Reininghaus B, Meier-Allard N, et al. Endoplasmic reticulum stress and bipolar disorder-almost forgotten therapeutic drug targets in the unfolded protein response pathway revisited. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 2016;15(4):403-413.
- (102) Pfaffenseller B, Wollenhaupt-Aguiar B, Fries GR, Colpo GD, Burque RK, Bristot G, et al. Impaired endoplasmic reticulum stress response in bipolar

disorder: cellular evidence of illness progression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2014;17(9):1453-1463.

(103) 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.

(104) Fuchs E, Czeh B, Flügge G. Examining novel concepts of the pathophysiology of depression in the chronic psychosocial stress paradigm in tree shrews. *Behav Pharmacol* 2004;15(5-6):315-325.

(105) Bao A, Meynen G, Swaab D. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev* 2008;57(2):531-553.

(106) Pinto JV, Moulin TC, Amaral OB. On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2017.

(107) Watanabe R, Kakeda S, Watanabe K, Liu X, Katsuki A, Umeno-Nakano W, et al. Relationship between the hippocampal shape abnormality and serum cortisol levels in first-episode and drug-naïve major depressive disorder patients. *Depress Anxiety* 2017;34(5):401-409.

(108) Kripke DF, Nievergelt CM, Joo E, Shekhtman T, Kelsoe JR. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *Journal of circadian rhythms* 2009;7(1):2.

(109) Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, Sadovnick AD, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2006;141(3):234-241.

(110) Fan M, Liu B, Jiang T, Jiang X, Zhao H, Zhang J. Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Psychiatr Genet* 2010 Feb;20(1):1-7.

(111) Chepenik LG, Fredericks C, Papademetris X, Spencer L, Lacadie C, Wang F, et al. Effects of the brain-derived neurotrophic growth factor val66met variation on hippocampus morphology in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(4):944.

(112) Wolf C, Mohr H, Schneider-Axmann T, Reif A, Wobrock T, Scherk H, et al. CACNA1C genotype explains interindividual differences in amygdala volume among patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264(2):93-102.

(113) Katecholamine im Plasma. 2016; Available at: http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/k/Katecholamine_Plasma.htm. Accessed 24.03, 2018.

(114) Gressner AM, Arndt T. Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. : Springer-Verlag; 2013.

(115) 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;162(6):1211-1213.