

Diplomarbeit

DTI der bipolaren affektiven Störung

eingereicht von
Vitali Kitschigin

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische
Medizin**

unter der Anleitung von

Dr. Robert Queissner

und

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med.univ. et scient.med., MBA

Eva Reininghaus

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 10.07.2019

Vitali Kitschigin eh.

Danksagungen

Ich möchte mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung während der Studienzeit, sowie während der Entstehung dieser Arbeit bedanken. Ein weiterer Dank geht an die Medizinische Universität Graz, für die Ausbildung in dem für die Menschheit sehr wichtigen und darüber hinaus auch interessanten Fach der Medizin.

Ein weiterer Dank geht an die MitarbeiterInnen der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, für neue vermittelte Kenntnisse im Bereich der Psychiatrie als auch im Bereich der Neurologie.

Ein besonderer Dank geht an Frau Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med.univ. et scient.med., MBA Eva Reininghaus, die es mir ermöglicht hat eine Arbeit im Bereich der Psychiatrie zu verfassen, und an Dr. Robert Queissner, der mir die Grundlagen der Erstellung einer wissenschaftlichen Arbeit nähergebracht hat.

Zusammenfassung:

Neuropsychiatrische Forschung befasst sich mit neurobiologischen Faktoren psychiatrischer Erkrankungen. Die Mittel zur Erkenntnissicherung können sehr vielfältig sein. Biochemische, histologische und neuroanatomische Daten sollen dabei helfen, die Ursachen und Wirkungen psychischer Erkrankungen zu ermitteln. Besonders in den letzten Jahrzehnten durch die Entwicklung und Verbesserung bildgebender Verfahren konnten zahlreiche neue Erkenntnisse in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen gewonnen werden. Eines dieser Verfahren ist das Diffusion Tensor Imaging oder DTI, welches es ermöglicht, Bewegungen von Wassermolekülen in Geweben zu untersuchen. Dieses Mittel ist dabei gut geeignet, die weiße Substanz des ZNS zu untersuchen. Im Vergleich von PatientInnenkollektiven mit gesunden Gruppen können pathologisch relevante Bereiche des ZNS aufgezeigt werden.

Diese Arbeit setzt sich mit der Erfassung pathologischer Vorgänge des ZNS bei Menschen mit bipolar affektiver Störung mittels DTI auseinander. Die bipolar affektive Störung ist eine im Verlauf schwere, chronische, psychische Erkrankung, welche mit vielen negativen Effekten auf die PatientInnen sowie das Umfeld einhergeht.

Die Ergebnisse der Literatur zeigen, dass vor allem interkortikale Assoziationsfasern, wie Corpus callosum (CC), Fasciculus longitudinalis superior (FLS) und Fasciculus uncinatus (FU), im Rahmen der Erkrankung Schaden nehmen. Weitere Faserzüge sind limbische und thalamokortikale Fasern, Gyrus cinguli (GC) und Projektionsfasern. Die beobachteten Veränderungen stimmen mit dem klinischen Bild der Erkrankung überein und erklären eine Vielzahl ihrer Symptome.

Für die Ursachen der beobachteten Veränderungen des ZNS bei Erkrankten existieren bereits viele Erklärungsansätze (Genetik, Neurophysiologie, Psychopathologie), welche sich gegenseitig nicht ausschließen.

Summary:

Neuropsychiatric research deals with neurobiological factors of psychiatric diseases. There are several different methods for gain of knowledge. Biochemical, histological and neuroanatomical data ought to help to detect the causations and effects of psychiatric diseases. New insights could be gained through progress and optimization of imaging techniques, especially in the last few decades. One of them is DTI or diffusion tensor imaging, which allows to observe the movement of water molecules within tissues- This method is suitable to examine the white matter of the central nervous system. Pathologically relevant areas can be identified through comparison of patient collectives with healthy control groups.

This scientific writing focusses on registration of pathological processes of the central nervous system in patients with bipolar disorder with the support of DTI. The bipolar disorder is a chronic and severe mental illness, which usually is associated with several adverse effects on the patient and his social environment.

The results in the literature show, that especially intercortical tracts like the corpus callosum, superior longitudinal fascicle and uncinate fascicle are prone to damage in the progress of the disease. Additional tracts are the limbic, thalamocortical and projection tracts and the cingulate gyrus. The observed alterations correspond with the clinical appearance of the disease and many of it's symptoms.

Numerous explanations (genetics, neurophysiology, neuropathology) exist for the observed alterations without contradicting each other.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Die bipolare affektive Störung	1
2.1	Allgemeines	1
2.1.1	Epidemiologie.....	3
2.1.2	Diagnostik.....	3
2.1.3	Klinik	5
2.1.4	Therapie	6
3	Neurobiologische Grundlagen.....	8
3.1	Aufbau des menschlichen Gehirns	8
3.2	Allgemeines zum ZNS.....	8
3.3	Histologie des ZNS.....	9
3.3.1	Gliazellen.....	10
3.3.1.1	Astroglia	10
3.3.1.2	Oligodendrozyten und Schwann'sche Zellen.....	11
3.3.1.3	Mikroglia.....	12
3.3.2	Neuronen	12
3.4	Mikroarchitektur des Neocortex.....	13
3.5	Arbeitsweise von Neuronen.....	14
3.5.1	Synapsen.....	15
3.5.2	Neurotransmitter	15
3.6	Anatomie des ZNS.....	17
3.6.1	Topographische Anatomie.....	17
3.6.2	Fasersysteme des Großhirns	20

3.6.2.1	Assoziationsfasern.....	20
3.6.2.2	Kommissuralfasern.....	20
3.6.2.3	Projektionsfasern.....	21
3.6.3	Cortex	21
3.6.3.1	Neocortex	21
3.6.3.2	Palaeocortex	22
3.6.3.3	Archicortex.....	22
3.6.3.4	Periarchicortex	22
3.7	Funktionelle Anatomie/Physiologie	22
3.7.1	Hirnstamm	22
3.7.2	Diencephalon.....	23
3.7.3	Thalamus	23
3.7.4	Limbisches System.....	23
3.7.4.1	Amygdala (Mandelkernkomplex)	24
3.7.4.2	Septumkerne (Nucll. septales et basales).....	24
3.7.4.3	Hippocampus.....	25
3.7.5	Basalganglien.....	25
4	Methoden.....	27
4.1	Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	27
4.2	Grundlagen des DTI	29
4.2.1	Grundlagen der Diffusion.....	29
4.2.2	Grundlagen der Diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI – Diffusion weighted imaging).....	30

4.2.3	Diffusion tensor imaging - DTI	30
4.2.3.1	Was bedeuten die einzelnen Diffusionsparameter?	33
4.2.3.1.1	FA (Fraktionale Anisotropie)	33
4.2.3.1.2	Axiale Diffusivität (AD)	33
4.2.3.1.3	Radiale Diffusivität (RD).....	33
4.2.3.1.4	Durchschnittliche Diffusivität (MD – mean diffusivity)	33
4.2.4	Methoden der DTI-Analyse.....	34
4.2.4.1	Traktographie	34
4.2.4.2	Voxel basierte Analyse (VBA)	35
4.2.4.3	Tract based spatial statistics (TBSS):.....	36
4.2.4.4	Regions of Interest (ROI) Analyse:.....	38
5	Mikrostrukturelle Veränderungen.....	41
5.1	Corpus callosum (CC)	41
5.2	Gyrus Cinguli (GC)	43
5.3	Fasciculus Uncinatus	45
5.4	Fasciculi longitudinales sup. et inf.	46
5.5	Projektionsfasern	47
5.5.1	Thalamische Strahlung	47
5.5.2	Optische Strahlung	48
5.5.3	Corona Radiata	48
5.5.4	Capsula Interna.....	49
5.6	Fornix.....	49
5.7	Cerebellum.....	49

6	Diskussion	51
6.1	Interpretation der Ergebnisse.....	56
6.1.1	Corpus Callosum	56
6.1.2	Gyrus Cinguli (GC)	57
6.1.3	Fasciculus uncinatus (FU)	58
6.1.4	Fasciculi longitudinales superior et inferior (FLS et FLI).....	59
6.1.5	Radiatio Thalamica.....	60
6.1.6	Radiatio Optica.....	61
6.1.7	Corona Radiata	62
6.1.8	Capsula Interna.....	63
6.1.9	Fornix.....	63
6.1.10	Cerebellum.....	64
6.2	Zusammenfassende Betrachtung	65
6.2.1	Diffusionskontraste und Krankheit.....	66
6.2.2	ZNS und Medikamente.....	67
6.2.3	Hypothesen der Pathogenese	69
6.2.3.1	Rein biologisch begründbare Entstehungshypothese	69
6.2.3.2	Rein psychogenes (nicht genetisches) Entstehungsmodell und Neuroplastizität.....	71
6.2.3.3	Gemischtes Modell aus angeborenen Defiziten, ungünstigen Umständen und zusätzlich misslungener psychischer Integration	72
6.2.4	Schlussfolgerung	72
7	Abbildungsreferenzen	73
8	Referenzen.....	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Menschliches Gehirn im Frontalschnitt; weiße und graue Substanz	9
Abbildung 2: Histologisches Präparat: Cerebellum	10
Abbildung 3: Astrozyten.....	11
Abbildung 4: Myelinscheide um Axon.....	12
Abbildung 5: Neuron, schematischer Aufbau.....	13
Abbildung 6: Schichten der Hirnrinde.....	14
Abbildung 7: Gliederung des Gehirns	17
Abbildung 8: Evolution des Säugerhirns mit besonderem Augenmerk auf das Frontalhirn – Vertreter nicht direkt verwandt	18
Abbildung 9: Menschliches Gehirn craniale Ansicht; Hemisphären und Fissura longitudinalis (rot).....	19
Abbildung 10: Lobi, Lobuli, Gyri und Sulci des Gehirns	19
Abbildung 11: Gehirn im Sagittalschnitt, Ansicht von medial.....	20
Abbildung 12: Brodmann-Areale; Ansicht von lateral.....	22
Abbildung 13: Brodmann-Areale; Ansicht von medial.....	22
Abbildung 14: Das limbische System	24
Abbildung 15: Basalganglien	26
Abbildung 16 – Spin-Echo	28

Abkürzungsverzeichnis:

AD	axiale Diffusivität
ADC	apparent diffusion coefficient/scheinbarer Diffusionskoeffizient
BAS	bipolar affektive Störung
CC	corpus callosum
DTI	diffusion tensor imaging/Diffusions-Tensor-Bildgebung
DWI	diffusion weighted imaging/diffusionsgewichtete Bildgebung
EPS	extrapyramidalmotorisches System
FA	fraktionale Anisotropie
FLS/SLF	fasciculus longitudinalis superior/superior longitudinal fascicle/f. long. sup.
FU	fasciculus uncinatus
GC	gyrus cinguli
GCC	genu corporis callosi
gFA	general fractional anisotropy/allgemeine fraktionale Anisotropie
KG	Kontrollgruppe
MD	mean diffusivity/Durchschnittsdiffusivität
MRI	magnetic resonance imaging/Magnetresonanzbildgebung
pACC	perigenualer anteriorer zingulärer Cortex
PNS	peripheres Nervensystem
PTO	probability to return to origin
RCC	rostrum corporis callosi

RD	radiale Diffusivität
r-FCI	regionaler Faserkohärenzindex
RM	Rückenmark
ROI	region of interest
SCC	splenium corporis callosi
TBSS	tract based spatial statistics
TCC	truncus corporis callosi
VBA	voxel based analysis/voxelbasierte Analyse
WM	white matter/weisse Substanz
ZNS	zentrales Nervensystem

Formelverzeichnis

Formel 1: Der Diffusionstensor	31
Formel 2: Das Diffusionsellipsoid.....	31
Formel 3: Durchschnittsdiffusivität.....	32
Formel 4: Fraktionale Anisotropie.....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung mikrostruktureller Veränderungen	56
---	----

1 Einleitung

Die bipolare affektive Störung (BAS) zählt zu den schwersten Erkrankungen innerhalb des Feldes der Psychiatrie. Ihre Ursachen sowie Krankheitsmechanismen sind bis heute noch nicht restlos geklärt. Dank neuerer bildgebender Verfahren sind neue Erkenntnisse im Bereich der Neuropsychiatrie möglich geworden.

Eines dieser Verfahren ist das Diffusion Tensor Imaging (DTI; auf Deutsch Diffusionstensorbildgebung), welches es ermöglicht, Bewegungen von Wassermolekülen innerhalb von Geweben zurückzuverfolgen und auf indirekte Weise Rückschlüsse auf deren mikroskopische Beschaffenheit ermöglicht.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung pathologischer Vorgänge bei der bipolar affektiven Störung mittels DTI und diese Ergebnisse zu interpretieren. Die konkrete Fragestellung richtet sich dabei an die Lokalisierung krankheitsrelevanter Bereiche im menschlichen Gehirn, ihrer Beschaffenheit und ihrer möglichen Ursachen, sowie ihrer weiteren Auswirkungen auf die PatientInnen.

2 Die bipolare affektive Störung

2.1 Allgemeines

Die bipolare affektive Störung ist eine chronische psychische Erkrankung aus der Gruppe der affektiven Störungen. Sie kann zu schwerwiegenden Folgen für Erkrankte und ihre Mitmenschen führen, wenn sie nicht erkannt, nicht behandelt oder nicht adäquat behandelt wird oder werden kann.

In der Psychiatrie wird unter dem Begriff Affekt der gegenwärtige Gemütszustand eines Individuums verstanden. Das Gemütsleben kann bei Menschen beeinträchtigt sein, was in Folge auch die Lebensqualität stark beeinträchtigt. Auf welche Weise es stattfindet, hängt von der Art der affektiven Störung ab.

Die Störungen des Affektes können grob in unipolare und bipolare affektive Störungen unterteilt werden. Die zwei Pole sollen dabei zwei Extreme des menschlichen Gemüts darstellen. So entspricht ein Pol der pathologisch gedrückten Stimmungslage (Depression) und der entgegengesetzte Pol der Manie. Es ist zu berücksichtigen, dass zwischen diesen

beiden Polen viele Graustufen existieren und die Grenzen zum Gesunden auch fließend sind. Um krankhafte Zustände des Gemütes von gesunden Reaktionen eines Individuums zu unterscheiden, sollte eine mögliche äußere Ursache (z.B.: Tod einer nahestehenden Person; Lottogewinn) mittels diagnostischer Interviews ausgeschlossen werden. Die Kategorisierung einer Störung kann dabei nach der Intensität (der Tendenz zu einem oder beiden Polen) und nach dem zeitlichen Verlauf (Chronizität, Dauer) erfolgen. Eine depressive Episode würde sich vor allem durch gedrückte Stimmung und viele Begleitsymptome wie Ein- und Durchschlafstörungen, geringes Selbstwertgefühl oder auch Appetitmangel äußern (1).

Die Symptome einer manischen Episode zeichnen sich vor allem durch eine übersteigert heitere oder dysphorisch gereizte Grundstimmung sowie allgemeine Beschleunigung aus. Allerdings kommen noch einige weitere Faktoren hinzu, welche später beschrieben werden sollen.

Bipolare affektive Störungen zeichnen sich durch den Wechsel des Gemütes zwischen diesen zwei Polen aus. Die Einteilung erfolgt nach Dauer und Intensität der Phasen. Im ICD-10 bzw. DSM-IV werden sie mittels 4 Gruppen kodiert:

1. Bipolar I: Depressive und manische Episoden treten im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform auf.
2. Bipolar II: Depressive und hypomane Episoden wechseln sich im Verlauf ab. Es dürfen keine manischen Episoden nachweisbar sein. Im ICD-10 werden Bipolar-II-Störungen unter sonstigen bipolar affektiven Störungen klassifiziert.
3. Rezidivierende manische bzw. hypomanische Episoden: PatientInnen, die ausschließlich an wiederholten Manien bzw. Hypomanien leiden, sind nach ICD-10 als bipolar mit sonstigen Verläufen zu klassifizieren.
4. Weitere Störungen im bipolaren Spektrum sind:
 - a. Bipolare Störung mit schnellem Phasenwechsel („rapid cycler“): mindestens 4 Episoden einer bipolaren Störung innerhalb von 12 Monaten;
 - b. Bipolare affektive Störung, gegenwärtig gemischte Episode:
Der/die PatientIn bietet eine Kombination oder einen raschen Wechsel von manischen und depressiven Symptomen, vorangegangen sind hypomanische, depressive oder gemischte Episoden;

- c. Zykllothymia: mindestens 2 Jahre andauernde Stimmungsinstabilität mit chronisch fluktuierenden Phasen in Gestalt von leichter depressiver Herabgestimmtheit einerseits und Hypomanien andererseits (1,2).

2.1.1 Epidemiologie

„Die Prävalenz für bipolare Störungen bei Erwachsenen der Allgemeinbevölkerung fällt folgendermaßen aus:

Bipolar I (mindestens 1 manische Episode): 0,3-1,5%

Bipolar II (mindestens 1 hypomanische Episode): 5,5%

Zykllothymie: 0,4-1,0%“(1)

Die Geschlechterverteilung ist gleichmäßig. Das Ersterkrankungsalter wird zwischen dem 25.-30. Lebensjahr angegeben. Im Krankheitsverlauf zeigen sich mehr Episoden als bei unipolaren Depressionen. Die Suizidrate ist mit 30% signifikant höher als bei unipolar depressiven PatientInnen (10%). Somit kann behauptet werden, dass diese Erkrankung von einem schwereren und komplikationsreicheren Verlauf gekennzeichnet ist, im Vergleich zur unipolar depressiven Störung,

2.1.2 Diagnostik

Zur Diagnose der BAS muss im Krankheitsverlauf mindestens eine depressive und eine (Hypo)manische Phase aufgetreten sein. Auch mindestens zwei manische Phasen würden die Diagnose einer bipolaren Erkrankung, auch ohne Auftreten einer Depression, nach ICD-10 rechtfertigen.

Für die Diagnose einer (Hypo-)Manie müssen folgende Kriterien gegeben sein:

Hypomanie (2,3):

Gehobene oder gereizte Stimmung an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.

Mindestens 3 der folgenden Merkmale müssen vorliegen:

1. Gesteigerte Aktivität: psychomotorische Unruhe, gesteigerter Tatendrang, auch sinnvolle Aktivitäten, Betroffene erleben sich als besonders leistungsfähig

2. Gesteigerte Gesprächigkeit: ununterbrochenes Reden, Logorrhoe, abschweifende, wenig kohärente Inhalte
3. Ablenkbarkeit: Aufmerksamkeit auf irrelevante Stimuli
4. Vermindertes Schlafbedürfnis: Betroffene bereits nach wenigen Stunden Schlaf vollkommen ausgeruht
5. Gesteigerte Libido: häufige Sexualkontakte, wechselnde Partner
6. Übertriebene Einkäufe: unnötige Käufe, Menge nicht adäquat, Betroffene machen Schulden durch Einkäufe
7. Gesteigerte Geselligkeit: Betroffene ziehen Gesellschaft der Einsamkeit vor

Beeinträchtigung der persönlichen Lebensführung.

Manie (2,3):

Gehobene, expansive oder gereizte Stimmung über mindestens 1 Woche.

Mindestens 3 der folgenden Merkmale müssen vorliegen, bzw. 4, wenn die Stimmung nur gereizt ist (3):

1. Gesteigerte Aktivität: psychomotorische Unruhe, gesteigerter Tatendrang, auch sinnvolle Aktivitäten, Betroffene erleben sich als besonders leistungsfähig
2. Gesteigerte Gesprächigkeit: ununterbrochenes Reden, Logorrhoe, abschweifende wenig kohärente Inhalte
3. Ideenflucht: subjektiv beschleunigtes Denken, Gedanken schwach kohärent
4. Verlust normaler Hemmungen: soziale Normen werden übertreten, aufdringliches Verhalten
5. Vermindertes Schlafbedürfnis: Betroffene bereits nach wenigen Stunden Schlaf vollkommen ausgeruht
6. Größenideen: Betroffene halten sich für unendlich reich, ausgesprochen schön oder genial
7. Ablenkbarkeit: Aufmerksamkeit auf irrelevante Stimuli
8. Tollkühnes oder rücksichtsloses Verhalten: aggressives Verhalten, Rasen mit Fahrzeug
9. Gesteigerte Libido: häufige Sexualkontakte, wechselnde Partner

Schwere Störung der alltäglichen Lebensführung.

Mit psychotischen Symptomen: Wahn oder Halluzinationen. Am häufigsten sind Größen-, Liebes-, Beziehung-, und Verfolgungswahn. Halluzinierte Stimmen sprechen meist unmittelbar zum/zur PatientIn.

Die Symptome dürfen dabei nicht auf den Einfluss psychotroper Substanzen oder organischer Störungen zurückzuführen sein.

Als wichtigste Differenzialdiagnose bei Vorhandensein von Wahnsymptomen sind schizophrene und schizoaffektive Störungen in Betracht zu ziehen (1,2).

2.1.3 Klinik

Die Ausprägungen der Manie können als diametral entgegengerichtet zu denen einer Depression betrachtet werden. Wenn depressive PatientInnen unter gedrückter Stimmung und mangelndem Selbstwertgefühl leiden, so empfinden die ManikerInnen ein Stimmungshoch und verfügen dabei über krankhaft übersteigertes Selbstvertrauen. Die Grundstimmung kann dabei euphorisch bis aggressiv gereizt ausfallen. Es kommt bei manischen PatientInnen zur Beschleunigung des Denkens, Redens und Handelns. Beschleunigtes Denken resultiert in Ideenflucht und Ablenkbarkeit, beschleunigtes Reden in erhöhtem Rededrang sowie erhöhter Sprechgeschwindigkeit und beschleunigtes Handeln in allgemein vermehrter Aktivität. Während einer manischen Episode besteht ein herabgesetztes Bedürfnis nach Schlaf und Nahrungsaufnahme. Einige PatientInnen können tagelang mit wenigen Stunden Schlaf pro Tag auskommen und bleiben trotzdem wach, munter oder sogar im Tagesverlauf beschleunigt. Es kommt auch zu Steigerung der Libido, was während einer manischen Episode zu häufig wechselnden GeschlechtspartnerInnen führen kann. Das Stimmungshoch wirkt sich stark auf die Denkinhalte der PatientInnen aus, welche sich häufig durch Größenideen bis hin zum Größenwahn und Selbstüberschätzung auszeichnen (1). Die euphorische Stimmungslage führt zur Kritiklosigkeit, was wiederum dazu führt, dass Betroffene ihre Situation nicht mehr realitätskonform einschätzen können. Die euphorische Grundstimmung erschwert den PatientInnen die Krankheitseinsicht durch die Abwesenheit von subjektivem Leidensdruck. Dadurch zeigen PatientInnen häufig einen Mangel an Compliance. Die Selbstüberschätzung führt dazu, dass die Ausgänge von Handlungen nicht folgerichtig vorausgesehen werden können. Sehr häufig kommt es zu exzessivem Geldausgeben. Soziale Normen werden nicht eingehalten oder berücksichtigt, was zu Konflikten mit der Umgebung führen kann. Auch gewaltsame Auseinandersetzungen

sind möglich. Deshalb geraten manische PatientInnen häufig in Konflikt mit der Gesetzeslage, zeigen sich dabei aber nicht einsichtig. Im Zustand der Manie sind Betroffene unzurechnungsfähig. Auf eine manische Episode folgt häufig eine depressive Phase, welche in ihrem Ausprägungsgrad variieren kann. In der depressiven Phase von PatientInnen kann es zu Momenten der Einsicht und Realisation von Fehlverhalten während der Manie kommen. Vielen PatientInnen dient es als Anstoß zum Suizid, wenn sie erkennen was während der Manien vorgefallen ist.

2.1.4 Therapie

Die Therapie richtet sich bei der BAS einerseits nach der jeweiligen Phase der PatientInnen, da sich durch den Phasenwechsel die Anforderungen an die Therapie ändern. Grundvoraussetzung ist allerdings die Einnahme einer dauerhaften Phasenprophylaxe (Stimmungsstabilisierung), die das Auftreten (hypo)manischer und depressiver Phasen prinzipiell reduzieren bis verhindern soll.

Zur pharmakologischen Therapie der BAS werden folgende Medikamentenklassen verwendet:

Antidepressiva: Sie werden zur Therapie depressiver Episoden verwendet. Unter der Voraussetzung der Einnahme einer zusätzlichen Phasenprophylaxe finden gewisse Substanzgruppen auch Anwendung bei PatientInnen mit BAS (4).

Stimmungsstabilisatoren: Darunter werden Lithium und Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure zusammengefasst (4). Sie sollen Phasenamplituden und Phasenfrequenz reduzieren (5). Ebenso werden atypische Antipsychotika als Stimmungsstabilisatoren eingesetzt.

Atypische Neuroleptika: Diese Klasse von Pharmaka besitzt eine Dopaminrezeptorblockende Wirkung, weshalb sie gerne zur Behandlung von Psychosen, aber auch von Manien verwendet wird (4). Zudem werden Vertreter (etwa Quetiapin) auch zur Second-Line- oder Augmentationstherapie der bipolaren Depression eingesetzt.

Bei der Akuttherapie einer manischen Episode steht die akute Behandlung der manischen Symptomatik im Vordergrund. Bei der klassischen euphorischen Manie ist Lithium das Mittel der ersten Wahl. Bei dysphorischer oder gereizter Manie und gemischten Episoden werden Atytika oder Valproinsäure verwendet. Unkooperative PatientInnen bedürfen einer

Initialbehandlung mittels intramuskulärer Applikation von Aripiprazol, Zuclopenthixol oder Haloperidol. Zusätzlich müssen manische PatientInnen häufig vorübergehend mit Benzodiazepinen sediert werden (1).

Gemäß der Empfehlung der ÖGNBP wird zur Akuttherapie empfohlen, klassische Stimmungsstabilisatoren oder atypische Antipsychotika zu verabreichen. PatientInnen, welche bereits Medikamente zur Behandlung der BAS einnehmen, ist die Tagesdosis zu erhöhen. Für Lithium gilt die Empfehlung von 900 mg pro Tag, der Lithium-Serumspiegel sollte aber sorgfältig überwacht werden und je nach Referenzbereich des Labors zwischen 0,8 – 1,2 mmol/L liegen (5).

Die Phasenprophylaxe sollte unter anderem durch Lithium, Valproinsäure, Olanzapin, Quetiapin, Kombination aus Lithium und Quetiapin, Kombination aus Valproinsäure und Quetiapin, Risperidon in Depotform, Aripiprazol und Lamotrigin (letzteres nur bei PatientInnen mit keiner manischen Episode in der Anamnese) erfolgen (1).

Gemäß der Empfehlung der ÖGNBP wird zur Langzeittherapie der BAS und zur Phasenprophylaxe empfohlen, jenes Medikament, welches in der akuten Phase den besseren Therapieerfolg ermöglicht hat, beizubehalten. Für Lithium gilt es, Serumspiegel von 0,6 – 0,8 mmol/L aufrecht zu erhalten. Lamotrigin und Carbamazepin werden als hilfreiche Mittel in der Langzeittherapie angeführt (5).

Die depressive Phase kann den Einsatz von Antidepressiva erfordern. Ihr Einsatz kann aber ein Rezidiv einer manischen Episode begünstigen (4).

3 Neurobiologische Grundlagen

3.1 Aufbau des menschlichen Gehirns

Einen großen Raum in der Nomenklatur der menschlichen Anatomie nimmt das zentrale Nervensystem (ZNS) für sich ein, weil es ein sehr komplexes Bauwerk aus organischen Strukturen darstellt. Das anatomische Verständnis des menschlichen Gehirns führt zu einem besseren Verständnis geistiger Erkrankungen, da ihre Ursachen direkt oder indirekt im selben angesiedelt sind.

3.2 Allgemeines zum ZNS

Das ZNS hat die Aufgabe, Information aus der Umwelt zu sammeln, diese zu verarbeiten und den Organismus zu einer adäquaten Reaktion auf jene Umweltreize anzuleiten. Die Entstehung von Signalen erfolgt in Sinneszellen und Sinnesorganen, welche über das periphere Nervensystem (PNS) zum Rückenmark (RM), welches bereits Teil des ZNS ist, gelangen. Über das RM erreichen sie das Gehirn. Dort werden sie verarbeitet und gespeichert. Zur Interaktion mit der Umwelt werden Impulse vom Gehirn, ebenfalls über das RM an das PNS gesendet und Endorgane werden stimuliert.

Ein gut sichtbares Merkmal des ZNS ist das Vorhandensein von unterschiedlichen Gewebstypen, die aber systemisch im Organ angeordnet sind. Sehr auffällig sind zwei Gewebsschichten des Großhirns, welche Großhirnrinde und Großhirnmark genannt werden. Die Großhirnrinde wird auch graue Substanz genannt. In ihr befinden sich die Perikarya von Nervenzellen, wodurch sie grau oder lachsfarben erscheint. Das Großhirnmark wird weiße Substanz genannt und besteht aus myelinisierten Nervenfasern. Durch das Myelin erscheint es von außen betrachtet weiß oder gelblich-weiß. Die Faserzüge vereinen oder verschalten Nervenzellen zwischen den einzelnen kortikalen Zentren oder aber sie verlaufen als motorische Fasern zum Rückenmark oder nehmen sensible Fasern auf, die ebenfalls durch das Rückenmark verlaufen müssen. Weiße und graue Substanz befindet sich deswegen auch im Rückenmark, jedoch sitzt dort die graue Substanz in den inneren und die weiße Substanz in den äußeren Schichten (6). In der grauen Substanz werden Zellen des PNS mit Zellen (Interneurone) des ZNS verschaltet und verlaufen in der weißen Substanz als Ausläufer, die über aufsteigende und absteigende Bahnen jeweils in das Gehirn oder in die Peripherie abgehen (6).

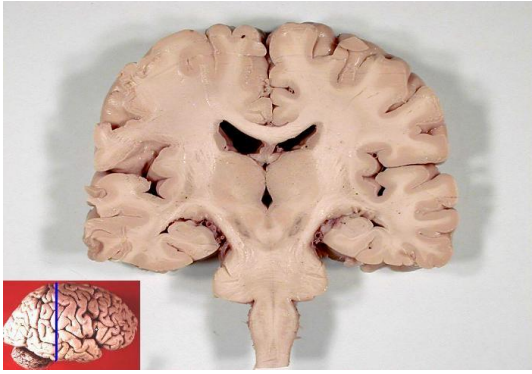


Abbildung 1: Menschliches Gehirn im Frontalschnitt; weiße und graue Substanz

3.3 Histologie des ZNS

Der Begriff Mikroarchitektur ist ein Gegenbegriff zur Makroarchitektur in der Anatomie und meint damit den „inneren“, nur mikroskopisch sichtbaren Aufbau von Organen und Geweben. Dieses Wort leitet sich, gleich wie das Wort „Makroarchitektur“ aus dem Griechischen und dem Latein ab, wobei „μικρός“ so viel wie „klein“ bedeutet. Damit werden die kleinen Bestandteile von Organen und Organabschnitten oder Geweben und Gewebsschichten gemeint. Das im Moment hilfreichste Mittel zur Beurteilung der Mikroarchitektur von Geweben ist das Mikroskop. Häufig ist es so, dass Gewebe, das makroskopisch vollkommen homogen strukturiert scheint, mikroskopisch ein viel komplexeres Bild offenbart, als es durch die bloße Betrachtung von außen zu erahnen wäre. Bei der Untersuchung von Gewebe wird es in dünne Schichten gefriereschnitten und mit speziellen Methoden eingefärbt. Diese Schichten werden danach unter dem Mikroskop betrachtet. Die Färbung allein reicht oft schon aus, um die Struktur des Gewebes und das Verhalten der Zellen innerhalb des Gewebes beurteilen zu können, da verschiedene Zellsorten sowie Zellbausteine aufgrund ihrer unterschiedlichen Beschaffenheit unterschiedliches Färbeverhalten aufweisen (7).

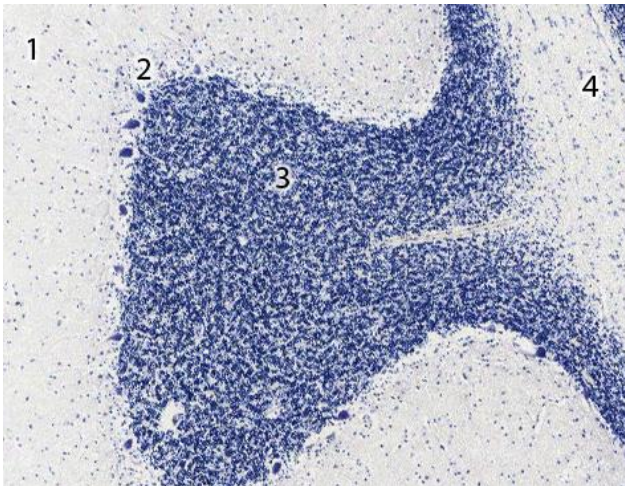


Abbildung 2: Histologisches Präparat: Cerebellum

3.3.1 Gliazellen

Die Glia gilt als Stütz- und Bindegewebe des Nervensystems. Gliazellen sind zehn Mal häufiger als Nervenzellen und verfügen über ein weites Spektrum an Aufgaben. Sie lassen sich grob unterteilen in zentrale Glia (Makro- und Mikroglia) und periphere Glia. Die Unterscheidung wird hierbei nach embryologischer Herkunft getroffen (7).

3.3.1.1 Astroglia

Die Zellen der Astroglia werden als Astrozyten bezeichnet. Sie werden wegen ihrer sternähnlichen Form so genannt, die sie durch ihre radiären Ausläufer erhalten. Die Ausläufer sind untereinander fest durch Gap Junctions verbunden und bilden ein dichtes und festes Netz an Gewebe. Dieses Netz füllt Freiräume zwischen Nervenzellen und ihren Bestandteilen (Zellkörpern und Nervenfasern) aus, um diese mechanisch zu stützen. Die Astroglia bedeckt nicht-neuronales Gewebe (Oberflächen des ZNS und Blutgefäße) mit einer Grenzschicht aus ihren Astrozytenausläufern. Diese Grenzschicht wird Gliagrenzmembran genannt und sie ist lichtmikroskopisch sichtbar.

Astroglia erfüllt wichtige Kontrollfunktionen an der Extrazellulärflüssigkeit des ZNS, so etwa Ionenzusammensetzung und Nährstoffgehalt der Extrazellulärflüssigkeit (7).

Nach Läsionen im ZNS wächst Gliagewebe durch Proliferation in das verletzte Gebiet ein. Das Gebilde, das dadurch entsteht wird häufig „Glianarbe“ genannt.

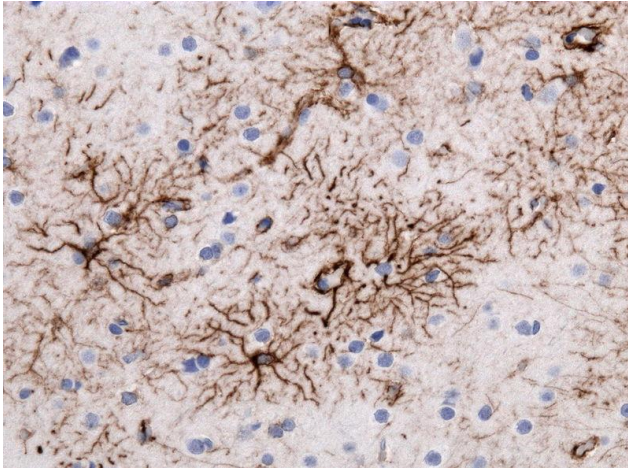


Abbildung 3: Astrozyten

3.3.1.2 Oligodendrozyten und Schwann'sche Zellen

Diese Zellen bilden die Myelinscheiden von Nerven im zentralen Nervensystem und geben somit der „weißen Substanz“ des Gehirns ihre Erscheinung. Diese Myelinscheiden umgeben die langen Ausläufer der Nervenzellen, die Axone, um diese gegen ihre Umgebung abzudichten. Eine ähnliche Funktion haben Schwann-Zellen des PNS. Zwischen den Myelinzellen können myelinfreie Zonen erkannt werden. Diese Intervalle sind die „Ranvier'schen Schnürringe“. Im Intervall zwischen zwei Schnürringen oder Knoten befindet sich jeweils eine myelinbildende Zelle.

Das Myelin ist eine Membran, die sich vielzählig um eine Nervenfasern windet. Diese Membran ist reich an Lipiden (Phosphatidylethanolamin, Lecithin, uvm.) und Proteinen (Glykoproteine, Lipoproteine). Die Abdichtung durch das Myelin gewährleistet mechanischen, chemischen und elektrischen Schutz und ermöglicht eine höhere Leitgeschwindigkeit von Nervenfasern. Die Leitungsgeschwindigkeit verhält sich direkt proportional zur Myelinstärke (7). Demyelinisierte Nervenstränge haben empirisch nachgewiesen kleinere Leitungsgeschwindigkeiten. Die Leitungsgeschwindigkeit ist somit ein Diagnosekriterium bei demyelinisierenden Erkrankungen (Multiple Sklerose, Karpaltunnelsyndrom), wird allerdings an peripheren Nerven gemessen.

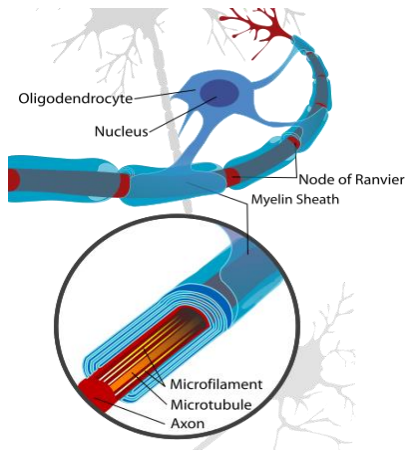


Abbildung 4: Myelinscheide um Axon

3.3.1.3 Mikroglia

Die Mikroglia zählt zum Abwehrsystem des ZNS. Im Endeffekt verhalten sich ihre Zellen wie Makrophagen, mit denen sie auch verwandt sind (7).

3.3.2 Neuronen

Neuronen kommen im zentralen und peripheren Nervensystem vor und sind die eigentlichen Nervenzellen. Ihre Hauptfunktion ist die Übermittlung oder der Empfang von elektrischen (bioelektrischen/chemoelektrischen) Signalen. Sie reichen vom ZNS bis in die Peripherie als efferente (absteigende) Fasern, erreichen das ZNS aus der Peripherie als afferente (aufsteigende) Fasern oder sind im ZNS untereinander äußerst komplex organisiert.

Vereinfacht dargestellt besteht ein Neuron aus dem Perikaryon, dem Zelleib, und aus Ausläufern, welche entweder mehrere Dendriten oder ein Axon bzw. Neurit darstellen. Dendriten sind sich pflanzenförmig verzweigende Strukturen, welche die Signale anderer Nervenzellen aufnehmen. Axone hingegen senden Signale zu anderen Neuronen. Axone können Längen von bis zu 1 m erreichen (7).

Structure of a Typical Neuron

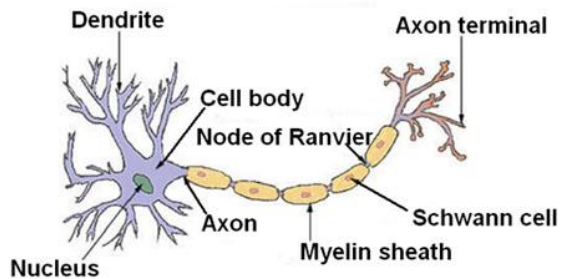


Abbildung 5: Neuron, schematischer Aufbau

3.4 Mikroarchitektur des Neocortex

Ein Beispiel zur Veranschaulichung, dass homogen erscheinendes Gewebe über etwas wie eine komplexe Mikroarchitektur verfügen kann, ist der Neocortex. Der Neocortex besteht nämlich aus sechs übereinander gelagerten Schichten, die unter dem Mikroskop sichtbar sind.

Diese Schichten sind (6,8):

- I. Molekularschicht: diese Schicht dient wahrscheinlich der mechanischen Abgrenzung und Stabilisierung. Die Pia mater legt sich auf diese Schicht.
- II. Äußere Körnerschicht: diese Schicht besteht aus kleinen Pyramidenzellen und Nicht-Pyramidenzellen. Die Zellen sind in dieser Schicht dicht angeordnet.
- III. Äußere Pyramidenschicht: Diese Schicht ist lockerer angeordnet und besteht aus kleinen bis mittelgroßen Pyramidenzellen und Nicht-Pyramidenzellen.
- IV. Innere Körnerschicht: Dicht bepackte Pyramidenzellen.
- V. Innere Pyramidenschicht: Lockergepackte Pyramidenzellen verschiedener Größen, jedoch wenige Nicht-Pyramidenzellen.
- VI. Multifforme Schicht: Modifizierte Pyramidenzellen und Nicht-Pyramidenzellen. In dieser Schicht erfolgt ein unscharfer Übergang ins Marklager, also in die „weiße Substanz“ des Gehirns.

Alles, was dieser Bauform entspricht, wird „Homotypischer Cortex“ genannt. Kortizes, welche diesem Bauplan nicht entsprechen werden als „Heterotypischer Cortex“ bezeichnet. Unterschiede in der Struktur der Kortizes bestehen, da jedes Cortexareal (siehe Brodmann-Areale) seine eigene Aufgabe zu erfüllen hat und für manche Aufgaben andere Zelltypen mit

anderer Verschaltung gebraucht werden (Vergleich: motorische vs. sensorische vs. assoziative Rinde – Pyramidenzellen im motorischen Cortex überwiegend) (6).

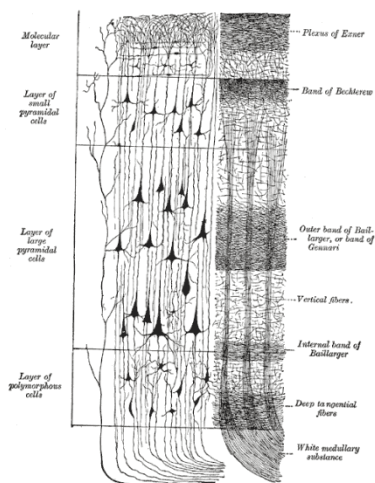


Abbildung 6: Schichten der Hirnrinde

Pyramidenzellen sind efferente Projektionsneurone mit den dendritischen Ausläufern nach basal und einem einzigen Apikaldendrit, der bis in die oberste Schicht aufsteigen kann. Sie erscheinen im Schnitt dreieckig und werden deshalb als Pyramidenzellen bezeichnet. Diese Zellen sind auch der Anfang der Pyramidenbahn, jener efferenten Bahn, die die Signale der Willkürmotorik überträgt (7).

Durch pathologische Vorgänge in der Psyche des Menschen kann es zu Veränderungen im zuvor physiologischen Aufbau des Cortex auf mikroskopischer Ebene kommen. Das ist Gegenstand der Forschung auf dem Gebiet der Neuropsychiatrie.

3.5 Arbeitsweise von Neuronen

Aufgrund von Potentialunterschieden können elektrische Signale entlang eines Axons geleitet werden. Dieses Phänomen wird manchmal als „Bioelektrizität“ bezeichnet. Diese Potentialunterschiede entstehen aufgrund von geladenen Teilchen (Ionen) innerhalb (also im Zytosol), sowie außerhalb (im Extrazellulärraum) des Neurons. Die Ionen, die diese Spannungsdifferenzen erzeugen, sind Cl^- , Ca^+ , K^+ , Na^+ und andere. Das Potential wird mittels Ionenkanälen und Ionenpumpen reguliert und aufgebaut.

3.5.1 Synapsen

Sobald das elektrische Signal das synaptische Endköpfchen erreicht hat, setzt das Köpfchen Neurotransmitter aus dessen Transportvesikeln in den synaptischen Spalt frei. Neurotransmitter sind chemische Botenstoffe zwischen den Nervenzellen oder Endorganen (z.B.: Muskeln). Freigesetzt in den synaptischen Spalt, docken diese meistens an Rezeptoren ihres Empfängers an, wodurch eine weitere Reaktion ausgelöst wird. Nach Position des Kopfes können mehrere Synapsentypen unterschieden werden:

- Axodendritische Synapsen: Köpfchen der Synapse kommuniziert mit Dendriten
- Axosomatische Synapsen: Köpfchen der Synapse kommuniziert mit Perikaryon
- Axoaxonale Synapsen: Köpfchen der Synapse kommuniziert mit dem Axon eines Neurons
- Zahlreiche andere Formen (7)

Dabei dienen die Neurotransmitter als Liganden eines Rezeptors. Wenn Neurotransmitter an der motorischen Endplatte (Ende des Axons trifft auf Muskel) freigesetzt werden, kontrahieren Muskelfasern dieser Endplatte. Werden diese Neurotransmitter in einen synaptischen Spalt zwischen zwei Nervenzellen freigesetzt, docken die Neurotransmitter an den Rezeptoren der empfangenden Nervenzelle an. Dies verursacht je nach Neurotransmitter oder Rezeptor:

- Hemmung des postsynaptischen Neurons (zB.: GABA) – inhibitorische Synapsen
- Aktivierung des postsynaptischen Neurons (zB.: Glutamat) – exzitatorische Synapsen

3.5.2 Neurotransmitter

Neurotransmitter sind sehr zahlreich und chemisch sehr unterschiedlich. Zu ihnen gehören auch anorganische Stoffe. Ihre Wirkung besteht in der Modulation von Rezeptoren. Diese Rezeptoren haben wiederum eine Wirkung auf Ionenpumpen oder Ionenkanäle, wodurch das Zellmembranpotential verändert werden soll. Neurotransmittern per se kann keine spezifische Wirkung zugeschrieben werden, da diese vor allem von der Subgruppe des jeweiligen Zielrezeptors abhängt. Die zuverlässigere Größe ist in diesem Fall die Affinität zu bestimmten Rezeptoren. Ein Beispiel: Es gibt im Organismus Dopaminrezeptoren und deren Ligand ist Dopamin. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Adrenalin und Nor-

Adrenalin (Katecholamine), wirkt Dopamin auch schwach auf Adrenorezeptoren, jedoch mit einer viel schwächeren Affinität, wodurch es kompetitiv nicht zu einer Fehlregulation im Neurotransmittersystem der Katecholamine kommen könnte. Oder anders gesagt: Um dieselbe Wirkung durch Dopamin an einem Adrenorezeptor entfalten zu können, müsste eine vielfach höhere Dosis an Dopamin hinzugeführt werden als an Noradrenalin.

Die Einteilung der Neurotransmitter nach ihrem chemischen Aufbau:

1. Acetylcholin: Kommt sowohl im ZNS als auch PNS vor. Vermittelt Signaltransduktion an der motorischen Endplatte, trägt somit zur Erregung der willkürlichen Muskulatur bei. Entfaltet seine Wirkung an Acetylcholinrezeptoren (nikotinische und muskarinische Rezeptoren). Bestandteil des sympathischen und parasympathischen Nervensystems. Wichtig für viele Körpervorgänge. Je nach Rezeptor hemmend oder erregend.
2. Monoamine: Serotonin, Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin und Histamin. Vielfältige Funktionen, auch außerhalb des ZNS (Serotonin – Vasokonstriktor, Histamin - Entzündungsmediator).
3. Aminosäuren: Glutamat (exzitatorischer Neurotransmitter), GABA (inhibitorischer Neurotransmitter), Glyzin (inhibitorischer Neurotransmitter im Rückenmark)
4. Neuropeptide: Wirkungen sehr individuell (endogene Morphine, Oxytocin)
5. NO: wirkt auf nitregerge Neurone

3.6 Anatomie des ZNS

3.6.1 Topographische Anatomie

Die Unterteilung des Gehirns erfolgt phylogenetisch, jeweils nach dem Entstehen aus den 5 Hirnbläschen, welche Uranlagen aus dem Neuralrohr für das Gehirn sind.

- Myelencephalon (Medulla oblongata oder verlängertes Rückenmark)
- Metencephalon (Cerebellum und Pons cerebri)
- Mesencephalon (Tectum und Tegmentum)
- Diencephalon (Subthalamus, Hypothalamus und Thalamus)
- Telencephalon (Cortex cerebri) (6)

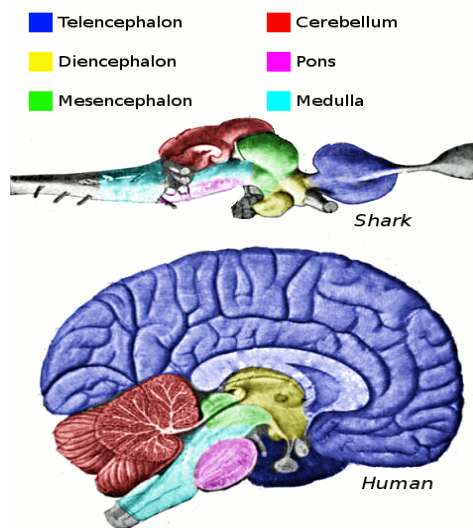


Abbildung 7: Gliederung des Gehirns

Myelencephalon, Metencephalon und Mesencephalon, jedoch unter Ausschluss des Kleinhirns, werden in der Klinik als Hirnstamm zusammengefasst. Der Hirnstamm ist vom Aufbau dem Rückenmark sehr ähnlich (8) und der Übergang zwischen den Beiden erfolgt nahtlos. Er ist Abkömmling der drei primären Hirnbläschen. Diencephalon und Telencephalon werden als Großhirn zusammengefasst und sind Abkömmlinge der sekundären Hirnbläschen (6).

Das Gehirn kann aus evolutionsbiologischer Sicht in zwei Abschnitte unterteilt werden:

1. Stammhirn, bestehend aus dem Truncus cerebri (Hirnstamm), welcher wiederum aus der Medulla oblongata, der Pons und dem Mesencephalon und dem Diencephalon (Zwischenhirn) besteht
2. Endhirn (Telencephalon), bestehend aus Cortex und Telencephalonkernen (6).

In der Klinik wird von dieser Einteilung kein Gebrauch gemacht. Jedoch macht sie aus evolutionsbiologischer Sicht Sinn, da das Stammhirn evolutionsgeschichtlich als der ältere Teil des Gehirns angesehen wird, da er bereits in einer ähnlichen und kaum veränderten Form auch bei den Vorfahren des Homo sapiens zu finden ist. Viele Säuger oder sogar Reptilien oder Vögel verfügen über eine ähnliche Strukturierung des Stammhirns wie der moderne Mensch. Das Endhirn machte jedoch im Verlauf der letzten 3 – 7 Millionen Jahre beträchtliche Veränderungen durch (9,10). Chronologisch aufsteigend geordnete Hirne von in einer Linie verwandten Spezies können diese Entwicklung verdeutlichen. Psychiatrisch hat es Relevanz, da vor allem, aber nicht ausschließlich, Dysfunktionen evolutionsgeschichtlich neu erworbener Bereiche des Gehirns für pathologische Vorgänge bei psychiatrischen Erkrankungen verantwortlich gemacht werden können.

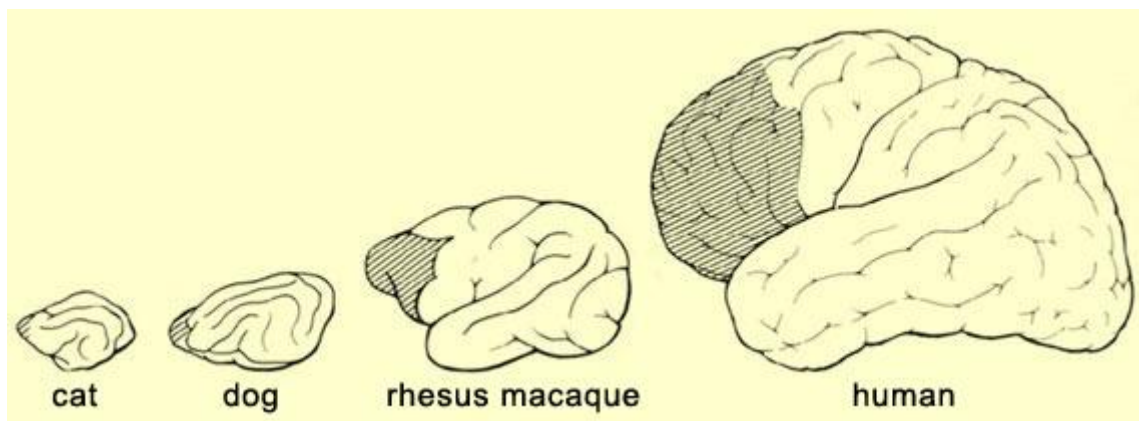


Abbildung 8: Evolution des Säugerhirns mit besonderem Augenmerk auf das Frontalhirn – Vertreter nicht direkt verwandt

Es ist erkennbar, dass das Endhirn in zwei gut sichtbare große Teile nahezu symmetrisch geteilt ist. Es sind die sogenannten Hemisphären, welche durch die Fissura longitudinalis, die zwischen dem Polus frontalis und dem Polus occipitalis verläuft, getrennt werden (6).

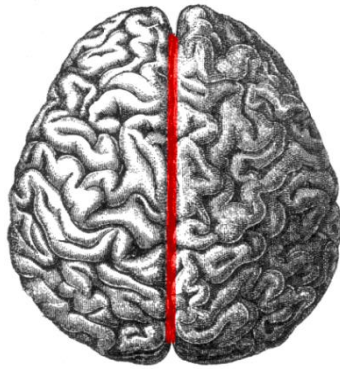


Abbildung 9: Menschliches Gehirn craniale Ansicht; Hemisphären und Fissura longitudinalis (rot)

Die Hemisphären werden in vier Bereiche, die Hirnlappen (Lobi), unterteilt. Die Hirnlappen bestehen aus Hirnwindungen (Gyri), welche durch Furchen (Sulci) unterteilt werden. Der Frontallappen (Lobus frontalis) wird durch den meistens gut sichtbaren Sulcus centralis gegen den Parietallappen (Lobus parietalis) abgegrenzt. Der Parietallappen wird zusätzlich durch den Sulcus parietooccipitalis vom Okzipitallappen und nach basal durch den Ramus posterior sulci lateralis, sowie dessen gedachter Verlängerung begrenzt. Der Sulcus lateralis grenzt den Schläfenlappen (Sulcus temporalis) vom Frontallappen ab (6).

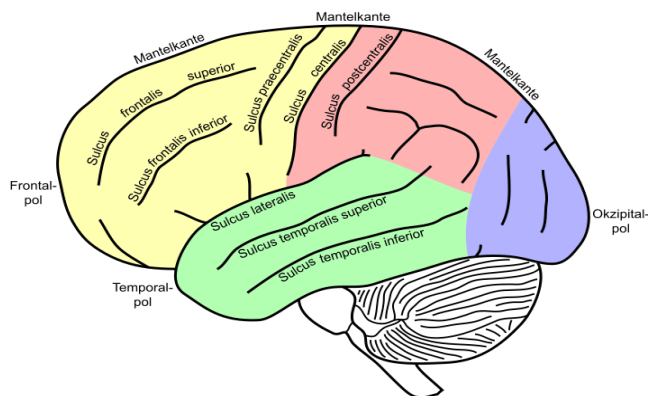


Abbildung 10: Lobi, Lobuli, Gyri und Sulci des Gehirns

Im Sagittalschnitt lassen sich in der Medialansicht weitere Gyri, sowie andere von lateral nicht sichtbare Anteile des Gehirns darstellen.

Forceps major (große Zange) und frontal den Forceps minor (kleine Zange). Weitere Kommissuren sind vordere, Gewölbe-, Zügel- und hintere Querverbindung (6).

3.6.2.3 Projektionsfasern

Projektionsfasern sind jene Fasern, die von der Rinde zu tiefergelegenen Hirnbereichen ziehen bzw. von diesen Bereichen zur Rinde ziehen (kortikofugale und kortikopetale Fasern). Deren Leitstrukturen sind die Capsula interna und die Radiatio thalami (6).

3.6.3 Cortex

Das Telencephalon wird in Kortizes nach ihrem evolutionsgenetischen Alter unterteilt. Daraus ergibt sich: Palaeocortex, Archicortex, Periarchicortex und Neocortex. Es existiert auch eine Einteilung in Isocortex und Allocortex. Als Isocortex wird die äußere Rinde deshalb bezeichnet, weil sie in ihrem Aufbau relativ einheitlich wirkt. Allocortex (lat. allos - anders) bezeichnet den restlichen, „anderen“ Cortex abzüglich des Isocortex. Zum Allocortex wird der Archicortex und Palaeocortex gezählt. Da der Isocortex evolutionsgenetisch der jüngere der zwei Cortices ist, wird er deshalb einfach „Neocortex“ (6).

3.6.3.1 Neocortex

Der Cortex wurde von K. Brodmann auf seine mikroskopische (zytoarchitektonische) Beschaffenheit untersucht und die Ergebnisse 1908 veröffentlicht. Die Unterscheidung wurde unter anderem auf Grund der Dicke einzelner Cortexschichten (Cortex 6-Schichten Modell – siehe Histologie des Nervensystems) getroffen. Das Ergebnis waren 52 Rindenbezirke oder „Brodmann-Areale“. Die weißen Faserzüge verbinden eben diese Bereiche und verschalten sie mit anderen Bereichen des Gehirns. Ihre Funktionalität umfasst sehr unterschiedliche Aufgaben: Brodmann Areal 17 – primäre Sehrinde, Brodmann Areal 4 – primär motorischer Cortex, Brodmann Areal 11 – Assoziationscortex (6).

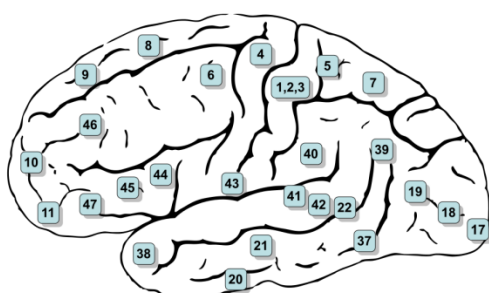


Abbildung 12: Brodmann-Areale; Ansicht von lateral

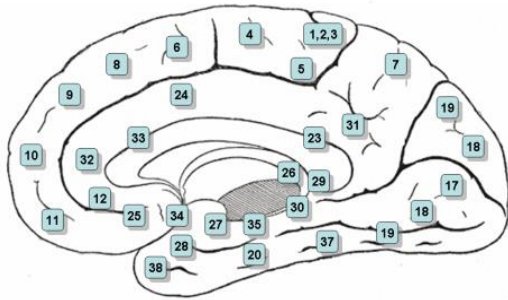


Abbildung 13: Brodmann-Areale; Ansicht von medial

3.6.3.2 Palaeocortex

Der Palaeocortex besteht aus dem Bulbus und dem tractus olfactorius, der Regio retrobulbaris, der Regio praepiriformis, der Regio periamygdalaris, dem Septum pellucidum (mit Regiones periseptalis et diagonalis), dem basalen Vorderhirn und dem Mandelkernkomplex (6).

3.6.3.3 Archicortex

Der Archicortex besteht aus der Hippocampusformation (Subiculum, Cornu ammonis, Gyrus dentatus) (6).

3.6.3.4 Periarchicortex

Der Periarchicortex besteht aus den Regiones entorhinalis, praesubicularis et cingularis (6).

3.7 Funktionelle Anatomie/Physiologie

In diesem Kapitel sollen Strukturen und Schaltkreise des Gehirns unter Berücksichtigung ihrer Funktion vorgestellt werden.

3.7.1 Hirnstamm

Der Hirnstamm, bestehend aus Medulla oblongata, Pons cerebri (Brücke), Rhombencephalon, Tectum (Mittelhirndach) und Tegmentum (Mittelhirnhaube), beherbergt Zentren für die Lebenserhaltung (Atmung, Kreislauf) des menschlichen Organismus, welche aber mit übergeordneten Bereichen des Gehirns verschaltet sind. Deshalb führen

Verletzungen oder Einklemmungen durch Raumforderungen in diesem Bereich zu lebensbedrohlichen Zustandsbildern. Durch den Hirnstamm verlaufen aufsteigende sensorische, sowie absteigende motorische und vegetative Bahnen und er ist der Ursprungsort der III.-XII. Hirnnerven. Eine wichtige Einheit des Hirnstamms ist die „Formatio reticularis“. Sie erfüllt Aufgaben der Gemüts- und Schlafregulation durch Ausstrahlungen zum limbischen System und regelt den Wachheitsgrad des Bewusstseins (6).

3.7.2 Diencephalon

Das Zwischenhirn besteht aus Epithalamus, Thalamus, Subthalamus und Hypothalamus (6).

3.7.3 Thalamus

Der Thalamus kann als eine wichtige Schaltstation des ZNS gesehen werden. Durch ihn verlaufen zahlreiche sensorische (Sehbahn, Hörbahn, olfaktorisches System, vestibuläres System, Sensibilität) und motorische Bahnen. Er beherbergt ungefähr 150 Kerngebiete. Diese werden in spezifische und unspezifische Thalamuskern unterteilt. Die spezifischen Thalamuskern bestehen aus dem vorderen Kernkomplex, medialen Kernkomplex, lateralen Kernkomplex, ventralen Kernkomplex und Pulvinar. Jedes Kerngebiet korrespondiert direkt mit bestimmten Gebieten des Cortex. Unspezifische Kerne sind vor allem Kerne der Mittellinie und haben Verbindungen zum Hirnstamm und Striatum, jedoch nicht zum Cortex. Der Thalamus hat Verbindungen zum limbischen System sowie zu den Basalganglien (6).

3.7.4 Limbisches System

Das limbische System ist ein Komplex aus Gebilden, welche saumförmig (deswegen limbisch, von lat. Limbus - Saum) um das Corpus callosum angeordnet sind. Es besteht aus GC, Gyrus parahippocampalis, Hippocampus, Nucl. septales, Corpora mamillaria, Corpus amygdaloideum, Nucl. ant. thalami. GC, Gyrus parahippocampalis mit Area entorhinalis und Hippocampus bilden den limbischen Cortex. Die Strukturen des limbischen Systems sind vielfach und komplex über reziproke Verbindungen als Schaltkreis vernetzt. Lange Zeit herrschte keine Einigkeit über die Funktion des limbischen Systems. Anhand von klinischen Beispielen wurde erkannt, dass dieses System eine wesentliche Rolle bei Gedächtnis und Erinnerung spielt (6).

Das limbische System

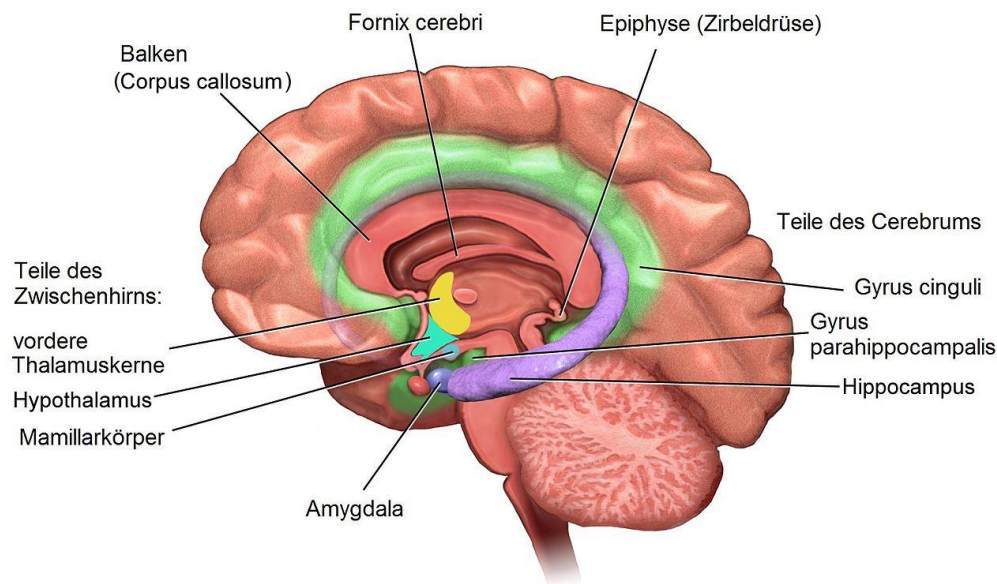


Abbildung 14: Das limbische System

3.7.4.1 Amygdala (Mandelkernkomplex)

Ihren Namen erhielt die Amygdala aufgrund ihres Aussehens, welches einem Mandelkern ähnelt. Sie kann weiter in drei Abschnitte unterteilt werden: basolaterale und kortikomediale Zellgruppe, sowie Nucl. centralis. Die basolaterale Gruppe wirkt auf höhere kortikale Leistungen und die kortikomediale Gruppe steuert autonome Funktionen. Es bestehen Verbindungen zum Hypothalamus und Thalamus, welche indirekt auch den präfrontalen Cortex erreichen, sowie stärkere Verbindungen zum Hippocampus und den Nucll. septales. Bei Stimulation der basolateralen Zellen soll es zur Erhöhung der Aufmerksamkeit, Angst- und Erregungszuständen, Halluzinationen und Deja-vu-Erlebnissen kommen. Der Amygdala wird auch Beteiligung an der Regulation sexuellen Verhaltens nachgesagt (6).

3.7.4.2 Septumkerne (Nucll. septales et basales)

Die Septumkerne befinden sich an der Basis des Septum pellucidum. Sie haben starke Verbindungen zum Hypothalamus und Hippocampus und geringere Verbindungen mit dem GC, dem Thalamus und der Amygdala. Sie sind das Ursprungsgebiet cholinergischer Afferenzsysteme. Septumkerne wirken als Schrittmacher für den Hippocampus. Ihr Zugrundegehen wird für Gedächtnisverlust bei dementiellen Erkrankungen verantwortlich

gemacht. Umgekehrt werden diese Erkrankungen durch Cholinergika gelindert. Schädigung der medialen Septumkerne führt zur Hemmung der Aggression und Hypersexualität (6).

3.7.4.3 Hippocampus

Der Hippocampus (von griech. hippocampos: Seepferdchen) ist ein phylogenetisch altes Cortexareal (Archicortex), welches im Temporallappen liegt. Seine drei Anteile sind der Gyrus dentatus, das Cornu ammonis und das Subiculum (6). Er zählt zum Allocortex und verfügt, im Gegensatz zu den 6 Schichten des Isocortex, nur über drei Zellschichten. Subiculum und Cornu ammonis bestehen aus Stratum moleculare, pyramidale und multiforme. Der Gyrus dentatus besteht aus Stratum moleculare, stratum granulare und dem Hilus gyri dentati (6). Durch den Hippocampus verlaufen optische, taktile und viszerale sensorische Informationen. Im Gegensatz zu früheren Annahmen, wonach der Hippocampus zum Riechhirn gezählt wurde, verlaufen dort nur in geringem Maße olfaktorische Signale. Bei Reptilien ist der Hippocampus das höchste Integrationsorgan des Endhirns (11).

Isocortikale sensorische Signale, welche im entorhinalen Cortex umgeschaltet werden, erreichen den Hippocampus über den Tractus perforans. Einzelne Abschnitte des Hippocampus sind durch Projektionen ihrer Zellen untereinander verschaltet. Dieser Schaltkreis ist eine wichtige Instanz der Gedächtnisbildung und Selektion von Gedächtnisinhalten. Wiederholte Stimulation führt zur Verstärkung synaptischer Signalübertragung. Bei Schädigung des Hippocampus geht die Fähigkeit, neue Inhalte zu erlernen, verloren. Ein ähnlicher Effekt zeigt sich auch bei dementiellen Erkrankungen mit Schädigung des Hippocampus: Davon betroffene Individuen können Informationen aus dem Langzeitgedächtnis problemlos reproduzieren, haben aber Schwierigkeiten bei der Integration neuer Ereignisse (6).

Eine wichtige Bedeutung wird dem Hippocampus bei der Entstehung von Temporallappenepilepsien zugeschrieben, da er eine niedrige Schwelle für Entladungen besitzen soll (11).

3.7.5 Basalganglien

In das Endhirn eingebettet können weitere sehr wichtige Strukturen vorgefunden werden. Diese bekommen in der Neurologie und auch Psychiatrie sehr viel Beachtung, da deren Dysregulation sowie Dysfunktion, eine wichtige Rolle bei pathologischen Prozessen des

ZNS zu spielen scheinen. Die Rede ist von den Basalganglien. Zu ihnen gehören der Nucleus caudatus, Nucleus accumbens, das Putamen, das Striatum, der Globus pallidus und das Claustrum.

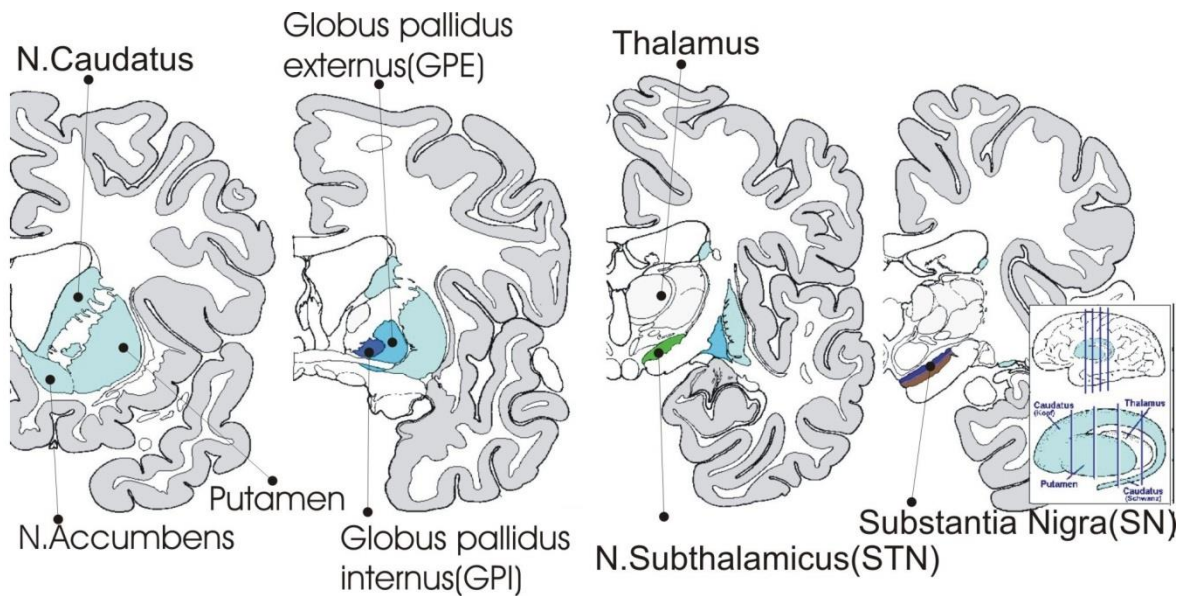


Abbildung 15: Basalganglien

Das System der Basalganglien ist sehr komplex verschaltet und besteht aus hemmenden und aktivierenden Bahnen. Dysbalancen in diesem System sind bei Krankheiten wie Parkinson, Dyskinesien, Dystonien und Hemiballismus beteiligt. Zusammenfassend werden diese Phänomene Störungen des extrapyramidalmotorischen Systems (EPS) genannt. Das EPS wird aus folgenden Teilen gebildet: Nucl. caudatus, Putamen, Globus pallidus, Nucl. subthalamicus, Substantia nigra und den Nucl. ruber. Für die Parkinson'schen Krankheit konnte zum Beispiel die Degeneration der Substantia nigra verantwortlich gemacht werden und Hemiballismus beruht auf Schädigung des Nucl. subthalamicus (6).

4 Methoden

In diesem Teil sollen die Arbeitsmittel, die bei Untersuchungen der weißen Substanz des Gehirns bei PatientInnen mit BAS angewendet wurden, beschrieben werden. Moderne bildgebende Verfahren geben einem dabei eine relativ große Auswahl an Möglichkeiten. Mögliche sinnvolle Methoden wären dabei Computer-Tomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRI), Positronenemissionstomographie (PET), Diffusions-Tensor Bildgebung (DTI), funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI). Mit CT und MRI können grobe Veränderungen von Volumina zerebraler Strukturen dargestellt werden. Mit PET-Scans und fMRI können funktionell neuroanatomische Zusammenhänge ermittelt werden. Mit DTI ist es möglich, etwaige Schäden des Nervensystems aufgrund des abweichenden Diffusionsverhaltens von Wassermolekülen bei Erkrankten festzustellen.

4.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Das Prinzip der Magnetresonanz beruht auf dem Zustandekommen eines Spin-Echos. Das Spin-Echo ist ein durch eine Sensorspule messbares, elektromagnetisches Signal. Durch die Einwirkung eines in einer bestimmten Frequenz (Larmor-Frequenz) schwingenden Magnetfeldes, entstehen konstruktive Interferenzen (Magnetresonanz) und erzeugen ein makroskopisch messbares Signal („Spin-Echo“) (12).

Gemessen wird dabei die Dichte an Wasserstoffatomen. Diese sind bestens für die Magnetresonanz geeignet, da sie nur über ein einziges Elektron in der Schale verfügen und dessen Spin leichter erfasst werden kann. Es bedeutet weiterhin, dass vor allem wasserhaltige Gewebe zur Darstellung in der MR geeignet sind. Weichgewebe lassen sich gut voneinander unterscheiden, da sie über einen unterschiedlichen Wassergehalt verfügen. Knochen lassen sich wegen des geringen Wassergehalts schlecht darstellen (13).

Für jedes Element lässt sich eine gyromagnetische Ratio angeben – jene Präzessionsfrequenz, welche von einem Atom unter dem Einfluss eines magnetischen Feldes der Feldstärke von 1 Tesla (T) eingenommen wird. Unter dem Einfluss des magnetischen Feldes von der Feldstärke von 1,5 T würde es mit einer Frequenz von 63,9 Mhz präzedieren, was gleichzeitig der für das Wasserstoffatom spezifischen Larmorfrequenz entspricht (13).

Durch die Wirkung eines homogenen Magnetfeldes B_0 (Gradientenfeld) werden die Spins longitudinal entlang der z-Achse ausgerichtet. Dadurch bekommen sie ein sogenanntes

„magnetisches Moment“ und ihre Achse beginnt eine kreisel-ähnliche Bewegung schräg zur longitudinalen z-Achse, die Präzession, zu vollziehen. Es ist üblich, dass sich einige Spins mit höherer Energie gegen das Magnetfeld richten. Durch die Differenz der parallelen und antiparallelen Spins entsteht resultierender Vektor M , die Netzmagnetisierung. Durch Wechselwirkungen und geringe Inhomogenitäten des Feldes, welche durch äußere Faktoren gegeben sein können, verlieren die Spins allmählich ihre Phase. Ein zweites Magnetfeld, das 90° rf-Feld, welches zum ersten Feld transversal gerichtet ist und ebenfalls in der Larmorfrequenz der Wasserstoffatome schwingt, wird für eine kurze Zeit dazugeschaltet. Dadurch werden auch die Teilchen gezwungen, sich von der longitudinalen Achse zur transversalen Achse zu richten und befinden sich daraufhin wieder in Phase, welche jedoch wieder aufgrund von gegenseitigen Wechselwirkungen abnimmt. Nach der Zeit t wird ein weiteres rf-Feld, welches 180° zum B_0 -Feld steht, aktiviert und kehrt die Phasen der Spins um. Nach der Zeit t fallen die umgekehrten Spins, welche ihre ursprüngliche Ausrichtung anstreben, in Phase und erzeugen durch erneut erlangte Phasenkohärenz ein messbares Signal, weil sie wie ein elektrischer Feldgenerator wirken, der dazu fähig ist, Differenzen in einer Spule zu induzieren. Das dadurch entstandene messbare Signal ist das Spin-Echo (13). Es wird durch eine Sensorspule registriert und in einem Computer verarbeitet.

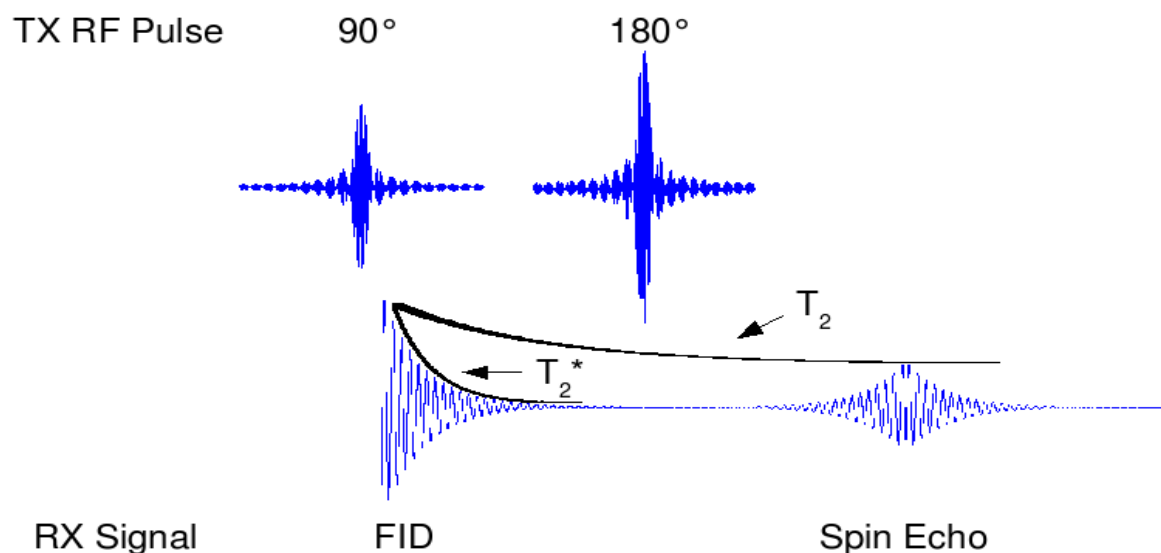


Abbildung 16 – Spin-Echo

Es ist möglich, weitere Kontraste zu erfassen. Die Spins kehren nicht sofort in den ungeordneten Zustand zurück. Die Zeit, die dafür benötigt wird, ist die Relaxationszeit. Es gibt dabei zwei Relaxationszeiten – T_1 - und T_2 -Relaxation. T_1 -Relaxation beschreibt die

Rückkehr der Spins in ihre Ausrichtung zum Hauptmagnetfeld. Die T2-Relaxation beschreibt die Rückkehr zum ungeordneten Zustand, der vor allem durch Wechselwirkungen der Teilchen zueinander bestimmt wird, deswegen wird sie Spin-Spin Relaxation genannt. Die Relaxationszeiten hängen von der Komplexität der Umgebung ab und betragen in einfacher homogener Umgebung (z.B.: Liquor cerebrospinalis) Bruchteile einer Sekunde und in einer komplexen, porösen Umgebung (Fettgewebe) bis zu mehreren Stunden (14).

Das erfasste Signal wird als komplexe Welle in den k-Raum aufgenommen und erst mittels mathematischer Verfahren (Fourier-Transformation – Aufspaltung der komplexen Welle in viele Wellen, welche als sin- und cos-Funktion beschrieben werden können) in ein Bild kodiert (14).

4.2 Grundlagen des DTI

4.2.1 Grundlagen der Diffusion

Flüssigkeiten und Lösungen besitzen die Fähigkeit zur Diffusion. Als Diffusion kann der Ortswechsel von Teilchen in einem Medium bezeichnet werden, der als Produkt molekularer Wechselwirkungen entsteht. Sie findet entlang eines Konzentrationsgradienten statt, sodass Teilchen vorzugsweise aus einer dichteren Lösung in eine weniger dichte Lösung übertreten bis ein Gleichgewicht der Teilchenkonzentration der beiden Lösungen erreicht ist. Bei der Diffusion findet ein Teilchenfluss statt. Die gemessene Menge von Teilchen bezogen auf mm^2/s wird als Diffusionskoeffizient ausgedrückt (15). Eine weitere Ursache dafür ist die Erhöhung der Entropie durch thermische Einwirkung. Erhöhte Entropie bedeutet erhöhte Unordnung, höhere kinetische Energie der Teilchen und somit größere Rate an molekularer Bewegung. Höhere Temperaturen eines Mediums bedeuten schnellere Diffusion. Vorgänge wie Osmose, Lösung und Selbstdiffusion sind durch Diffusion bedingt. Lösung bedeutet die Diffusion von Teilchen in einem geeigneten Medium. Osmose bedeutet Diffusion von Teilchen durch eine Membran. Beide Vorgänge werden durch Zufuhr von Wärme beschleunigt. Selbstdiffusion bezeichnet die Auflösung von Schichten unterschiedlicher Dichte einer einphasigen Lösung. Die Auflösung der Schichten mittels Selbstdiffusion wird ebenfalls durch Wärmezufuhr beschleunigt.

Der menschliche Organismus besteht zu einem großen Anteil aus Wasser. Je nach Gewebetyp unterscheidet sich der Wassergehalt. Auch unterscheidet sich das Diffusionsverhalten in Geweben. Manche Gewebe besitzen Eigenschaften die nahezu freie

Diffusion ermöglichen oder sie bilden Strukturen aus, welche von Wasser passiert werden können. Manche Gewebe weisen einen geringen Wassergehalt auf oder sie bilden Diffusionshindernisse (z.B.: Membranen der weißen Substanz). Mittels Diffusionsbildgebung lassen sich Gewebe nicht nur nach ihrem Wassergehalt, sondern auch nach ihrem Diffusionsverhalten kontrastiert darstellen (15).

4.2.2 Grundlagen der Diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI – Diffusion weighted imaging)

Durch Weiterentwicklung und Modifikation des MRI-Verfahrens wurde es möglich, die Bewegung von Wasser in Form von Diffusion in Geweben zu erfassen. Gleichzeitig wurde damit ein neuer MR-Kontrast geschaffen. Als Grundlage dafür dient die Stejskal-Tanner Gleichung. Sie beschreibt das Schwinden der Signalstärke eines MR-Signals durch den Einfluss der Diffusion (16).

Das Schwinden des Signals soll durch Verwendung zweier entgegengesetzter Gradientenpulse begünstigt werden. Der erste Gradientenpuls wird nach dem 90° -rf-Puls aktiviert und der zweite Gradientenpuls kurz nach dem 180° -rf-Puls (13). Spins, welche sich nicht im Zustand von Bewegung befinden, können zum Echozeitpunkt wieder in Phase gehen. Spins, welche zu diesem Zeitpunkt in Bewegung sind, fallen aus der Phase und führen somit zur Abschwächung des MR-Signals (13).

Der gemessene Kontrast wird „apparent diffusion coefficient“ (ADC) genannt. Ein hoher ADC-Wert bedeutet vermehrte Bewegung und ein niedriger Wert steht für Bewegungsrestriktion. Diese Methode ist sensitiv auf ischämische und neoplastische Prozesse unterschiedlicher Organe und Gewebstypen (Hirn, Muskel), welche als Bewegungsrestriktion sichtbar werden (13).

4.2.3 Diffusion tensor imaging - DTI

Das Diffusionsverhalten wird als Eigenschaft eines einzelnen Voxels angegeben. Es wird mit Hilfe des Diffusionstensors dargestellt.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Formel 1: Der Diffusionstensor

Diese Formel beschreibt komplexe Vorgänge der Diffusion, wobei die diagonalen Größen (D_{xx}, D_{yy} und D_{zz}) den Hauptvektor und die nichtdiagonalen Größen (D_{xy}, D_{xz} , usw.) Zusammenhänge zufälliger Bewegungen darstellen sollen (17). Die Richtung der Diffusionsvektoren wird durch das Messen des Voxels aus verschiedenen Richtungen ermittelt (mindestens 6).

Es wird zwischen ungerichteter isotroper und gerichteter anisotroper Diffusion unterschieden. Isotropie bedeutet, dass die Teilchen sich nach allen Seiten gleichmäßig (isotrop) verteilen können. Als Gegenteil dazu bedeutet Anisotropie, dass der Teilchenstrom gerichtet (anisotrop) abläuft. Im Fall der anisotropen Diffusion kann der Tensor vereinfacht und die Nichtdiagonalen Größen auf 0 gesetzt werden. Der komplexe Tensor wird damit auf ein stark vereinfachtes Diffusionsellipsoid reduziert, dessen Hauptrichtung mit Eigenvektoren ε_1 , ε_2 und ε_3 angegeben wird. Die Länge der Eigenvektoren, welche gleichzeitig ein Maß für ihre Diffusivität darstellt, wird durch λ_1 , λ_2 und λ_3 ausgedrückt. Die Größen λ_1 , λ_2 und λ_3 werden als Eigenwerte bezeichnet. Die Eigenwerte sind Faktoren mit denen Eigenvektoren multipliziert werden.

Es ergibt sich folgendes Verhältnis für das Ellipsoid:

$$A = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix}$$

Formel 2: Das Diffusionsellipsoid

Bei vollkommen isotropen Verhältnissen wird das Diffusionsellipsoid zu einer Sphäre für die gilt $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$. Da λ_i als Maß der Diffusion des Vektors ε_i gilt, kann aus allen drei Komponenten ein Durchschnittsmaß, die Allgemeindiffusivität oder Durchschnittsdiffusivität (mean diffusivity – MD/average diffusivity - D_{ave}), ermittelt werden. Das geschieht durch die einfache Formel:

$$D_{ave} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Formel 3: Durchschnittsdiffusivität

Darauf gründend kann eine dimensionslose Größe ermittelt werden, welche das Maß der Gerichtetheit der Diffusion von Wassermolekülen innerhalb eines Voxels ausdrücken soll und das darin vorherrschende Diffusionsverhalten stark vereinfacht darstellt. Diese Größe ist die fraktionale Anisotropie (FA).

Die Formel für die FA lautet:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(D_{ave} - \lambda_1)^2 + (D_{ave} - \lambda_2)^2 + (D_{ave} - \lambda_3)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

Formel 4: Fraktionale Anisotropie

Dabei kann die Anisotropie mit einem Wert zwischen 0 und 1 dargestellt werden. Ein Wert von 0 bedeutet, dass die Teilchen gleichmäßig nach allen Richtungen diffundieren können. Ein Wert von 1 würde bedeuten, dass die Teilchen streng innerhalb einer vorgegebenen Richtung diffundieren (16).

Diese Technik kann dazu verwendet werden, Gewebe nach ihrem Diffusionsverhalten voneinander zu unterscheiden. So gibt es Gewebearten, welche einen parallelen fasrigen Verlauf besitzen. In diesen Geweben wird eine anisotrope Diffusion aufgrund ihrer Struktur begünstigt und die dafür ermittelte FA wäre eher hoch. Andere Gewebe wiederum würden eine eher niedrige FA erzeugen, weil ihre Struktur eine relativ freie Diffusion zulässt. Die FA gibt somit Aufschluss über die Strukturierung eines Gewebes. Es muss jedoch die im Vergleich zu den Mikrostrukturen selbst relativ geringe Auflösung (1 mm) beachtet und bedacht werden, dass eine gemittelte Durchschnittsgröße die Diffusionsverhältnisse für das Voxel beschreibt.

Wenn alle Voxel zusammengefügt werden würden, entstünde daraus eine Karte aus Ellipsoiden, die den Verlauf größerer Faserzüge weißer Materie darstellt. Dadurch lassen sich anatomische Gegebenheiten in vivo untersuchen. Somit erschließt sich die Möglichkeit, Prozesse auch im zeitlichen Verlauf an lebenden Menschen zu betrachten.

4.2.3.1 Was bedeuten die einzelnen Diffusionsparameter?

4.2.3.1.1 FA (Fraktionale Anisotropie)

Die FA gibt das Diffusionsverhalten von Wassermolekülen im Gewebe an. Bei einem Wert von 0 oder nahezu 0 diffundieren die Teilchen nach allen Richtungen in einem sphärischen Raum, der der Größe eines Voxels entspricht. Dabei ist die Bewegung der Teilchen isotrop. Bei einem Wert von 1 oder nahezu 1 diffundieren die Teilchen innerhalb eines elliptischen Zylinders, der um dessen Längsachse herum die natürlichen mechanischen und chemischen Barrieren darstellt. In diesem Fall ist die Bewegung der Teilchen anisotrop, was übersetzt so viel wie „nicht nach allen Richtungen gleichmäßig gerichtet“, also nach einer bestimmten Achse bzw. in eine Richtung orientiert bedeutet. Je nach Gewebetyp kann von einer tendenziellen Isotropie oder tendenziellen Anisotropie gesprochen werden, wobei ideale Werte von 0 und 1 äußerst selten anzutreffen sind, sehr wohl aber Werte, die sehr nah an 0 oder 1 sind. Graue Substanz ist ein Beispiel für einen tendenziell isotropen Gewebetyp. Weiße Substanz ist tendenziell anisotrop. In den Liquorräumen beträgt die FA 0 (18). Viele Studien haben gezeigt, dass die FA bestimmter Bereiche weißer Substanz bei Erkrankten abnimmt. Zusammen mit der Höhe anderer Diffusionsparameter können daraus je nach Zusammenwirken dieser Größen potentielle Vorgänge und Ursachen abgeleitet werden.

4.2.3.1.2 Axiale Diffusivität (AD)

Diese Größe beschreibt das Diffusionsverhalten von Wassermolekülen entlang der Faser. Die Größe ergibt sich aus dem Durchschnitt aus λ_1 . Ein abnorm niedriger AD Wert spricht für eine axonale Unterbrechung. Ein hoher Wert spricht für gut abgedichtete Nervenfasern (19).

4.2.3.1.3 Radiale Diffusivität (RD)

Diese Größe beschreibt die Fähigkeit von Wassermolekülen, im rechten Winkel zur Axonwand zu diffundieren. Diese Größe ergibt sich aus dem Durchschnitt von λ_2 und λ_3 . Eine Vergrößerung der RD liefert wie die MD ebenfalls Hinweise auf gestörte Myelinisierung von Nervenfasern (19).

4.2.3.1.4 Durchschnittliche Diffusivität (MD – mean diffusivity)

Dieser Kontrast beschreibt die Fähigkeit von Wassermolekülen im untersuchten Gewebe zu diffundieren (18). Wassermoleküle sollten nicht im Nervengewebe frei diffundieren können,

da Nervenfasern durch Myelin und Oligodendroglia die Axone abdichten, um eine intakte Weiterleitung von Impulsen zu gewährleisten. Dieser Wert wird auch als Indikator der Menge an Wasser im Intra- und Extrazellulärraum angegeben (20). Wird eine erhöhte durchschnittliche Diffusivität festgestellt, kann ein demyelinisierender Prozess im Gewebe angenommen werden. Diese Größe gibt jedoch keinen Aufschluss über die Natur des tatsächlichen Vorgangs. Als Ursache kommen Inflammation, Nekrose oder Ödem in Frage. Die Größe der MD ergibt sich aus dem Durchschnitt von λ_1 , λ_2 und λ_3 (19).

4.2.4 Methoden der DTI-Analyse

4.2.4.1 Traktographie

Durch DTI ergibt sich zusätzlich die Möglichkeit zur Traktographie – der Darstellung von Faserverläufen innerhalb des ZNS. Die Daten aus ermittelten Voxeln werden genutzt und anhand der FA und des Diffusionsvektors werden mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Voxeln ermittelt, aus denen wiederum auf die Struktur der weißen Substanz geschlossen werden kann, welche bei anatomischer Sektion des Gehirns nicht mit bloßem Auge erkennbar ist. Zuvor hat es Versuche gegeben, postmortal mittels bestimmter Fixiertechniken am entnommenen menschlichen Hirn weiße Substanz darzustellen. Durch die Fixierung konnten Fasern und deren intrazerebraler Verlauf auf makroskopischer Ebene sichtbar gemacht werden (21). Mit DTI-Traktographie lassen sich neuroanatomische Erkenntnisse auch in vivo gewinnen. Es lassen sich auch mikroskopische Eigenschaften eines Gewebes ableiten, da diese sich auf das Diffusionsverhalten von Wassermolekülen auswirken.

Aus den Ellipsoiden einzelner Voxel wird ein dreidimensionales Modell konstruiert. Dabei gibt es zwei wichtigste Algorithmen zur Umwandlung des längsten Diffusionstensors in einen neuronalen Verlaufsvektor – ein deterministischer und ein probabilistischer – welche ihre jeweiligen Vor- und Nachteile haben. Der deterministische Algorithmus nutzt mindestens zwei ROIs (regions of interest) in räumlicher Darstellung, um neuronale Verbindungen aufzuzeigen. Der Strang wird Pixel für Pixel verfolgt und abgebrochen sobald eine Stelle mit niedriger FA erreicht wird oder ein zuvor bestimmter Biegungswinkel (für den Faserverlauf) übertroffen wird. Beides gilt dabei als „Stopp-Kriterium“. Diese Methode wird als FACT (Fiber assignment by continuous tracking) bezeichnet. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass nur eine einzige Verlaufsrichtung für den jeweiligen Punkt bestimmt

werden kann, womit aber nur größere Fasern erfasst werden. Auch einander annähernde Fasern können nicht korrekt erfasst werden.

Um dieses Problem zu umgehen, existieren weiterentwickelte Ansätze mit probabilistischen Algorithmen, welche jedoch eine höhere Auflösung verlangen und mehr Zeit zur Berechnung erfordern, aber weniger anfällig für Signalrauschen sind (22).

Die Grundlage für die probabilistische Traktographie besteht in der Annahme, dass ein Voxel aus einer anisotropen Diffusionskomponente und einer isotropen Nichtdiffusionskomponente bestehen würde. Die Hauptrichtung der Diffusion sei dabei eine Art resultierender Hauptvektor aus den Diffusions- bzw. Verlaufsrichtungen dessen „Subvoxeln“ gegeben ist. Die Ausrichtungen der Subvoxeln werden durch den Winkel relativ zu und Rotationsgrad um die Hauptdiffusionsachse angenommen. Die statistische Verteilung dieser Vektoren soll berechnet werden(23). In vielen Fällen wird ein Hauptstrang mit Nebensträngen ermittelt. Nebenstränge werden anhand anatomischer Daten registriert oder terminiert. Das bedeutet, dass errechnete Nebenstränge in jenen Voxeln beibehalten werden, in denen sie aufgrund anatomischer Daten zu erwarten sind, wohingegen sie in jenen Bereichen terminiert werden, wo es keinen Anhalt für ihre Existenz gibt (24).

4.2.4.2 Voxel basierte Analyse (VBA)

Wenn pathologische Mechanismen erkundet werden sollen, ist der Gruppenvergleich zwischen PatientInnen und gesunden ProbandInnen ein hilfreiches Mittel, welches helfen soll mit einem Krankheitsbild verbundene Abnormitäten als Abweichung von einer ermittelten hypothetischen gesunden Norm zu definieren oder um pathogene oder aber remissionsfördernde Faktoren und Mechanismen zu erkennen. Der Gruppenvergleich ist ein Werkzeug aus der Statistik.

Sollte vor der Einleitung von Untersuchungen keine Vermutung über zu untersuchende Bereiche des ZNS bestehen, sollte eine Analyse des gesamten Hirns (whole brain analysis) durchgeführt werden. Dafür existiert bereits eine etablierte Methode. Ursprünglich wurde eine Methode entwickelt, welche es erlaubte, MRI Abbilder auf ein genormtes räumliches Raster zu übertragen, um genauere Gruppenvergleiche anstellen zu können. Weiße und graue Substanz wurden segmentiert und ihre Volumina anschließend gemittelt und verglichen, um Abweichungen zwischen Gruppen feststellen zu können (25).

Eine ähnliche Vorgehensweise kann auch genutzt werden, um DTI-Daten von bestimmten Gruppen zu vergleichen. Die Abbilder aller ProbandInnen werden normiert, indem sie auf ein einheitliches Raster übertragen werden. Anschließend werden DTI-Parameter (FA und durchschnittliche Diffusivität) einander entsprechender Voxel der untersuchten Gruppen miteinander verglichen. Beim Vergleich soll festgestellt werden, ob zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede in den Diffusionsparametern festzustellen sind (26).

Wie das menschliche Gehirn (aber auch das von Tieren) höchst komplex aufgebaut ist und dessen äußere Größe und innere Struktur sehr individuell ist, wird es schwierig, Daten von Populationen sinnvoll zu vergleichen, da es kann nicht gewährleistet werden kann, dass auf denselben Koordinaten bei mindestens zwei verschiedenen PatientInnen dieselben anatomischen Strukturen vorgefunden werden. Die Koordinate könnte sogar unterschiedliche Gewebstypen erfassen, deren FA sich auch unter physiologischen Umständen stark unterscheiden würde. Das Ergebnis eines Vergleichs wäre hier stark verfälscht (27).

4.2.4.3 Tract based spatial statistics (TBSS):

Das Problem, welches die VBA aufwirft (siehe letztes Kapitel), kann behoben werden, indem ermittelte Voxel aller ProbandInnen an ein zuvor aufgestelltes „Normskelett“ angepasst werden. Dieser Prozess läuft in vier Schritten ab (27).

Der erste Schritt besteht in der „nichtlinearen Anpassung“. Dafür soll das „typischste Subjekt“ der Gruppe identifiziert werden. Es ist jenes Subjekt, zu dem für jeden Vertreter der durchschnittlich kleinstmögliche Schritt im Prozess der Anpassung nötig ist. Er wird durch den Vergleich aller Subjekte untereinander ermittelt (27).

Nach Ausfindigmachen jenes typischsten Subjektes werden die FA-Abbilder aller Subjekte an dieses Subjekt angepasst und im weiteren Verlauf in den $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ MNI152 Raum übertragen. Nun wird ein durchschnittliches FA-Bild erstellt. Um die Zentren der wichtigsten Trakte darzustellen, wird dieses FA-Abbild auf ein Skelett reduziert. Dazu sucht man das Voxel mit der höchsten FA und setzt es als Mittelpunkt eines $3 \times 3 \times 3$ Umkreises. Vom Zentrum zur Peripherie nimmt die FA nun ab. Das Mittel gegenüberliegender peripherer Voxel wird bestimmt und dieser Wert wird vom FA-Wert des zentralen Voxels subtrahiert. Erneut werden benachbarte Voxel verglichen. Hat ein Voxel jetzt eine höhere FA als seine benachbarten Voxel, befindet es sich im Traktzentrum bzw. am Traktskelett. Durch das

Festlegen eines Schwellenwertes zur Erfassung von Voxeln zwischen 0,2 – 0,3 kann graue Substanz oder Zerebrospinalflüssigkeit von vornherein eliminiert werden. Nach diesem Schritt werden die bereits angepassten FA-Abbildungen auf das Skelett projiziert. Es soll mögliche restliche Fehlanpassungen beseitigen (27).

Die Entwickler (Smith, SM et al. 2005) wiesen auf potentielle Schwächen dieser Methode hin. Es wird darauf hingewiesen, dass es im Zuge der räumlichen Glättung der Aufnahmen zu Vermischungen zwischen Voxeln, welche unterschiedlichen Geweben (hier: graue und weiße Substanz) zuzurechnen sind, kommen würde, was gleichzeitig eine Verkleinerung der FA zur Folge hätte, welche in diesem Fall nicht auf die Auswirkungen der untersuchten Erkrankung zurückzuführen sei. Bei nicht geglätteten Bildern wäre dieses ebenfalls der Fall, wenn der untersuchte Bereich im Durchmesser kleiner als die Voxelmaße sei. Ebenso wird erwähnt, dass sich kreuzende oder vereinende Fasern als problematisch bei der Ermittlung der FA erweisen würden. Ein kreuzender Trakt würde fälschlicherweise die FA des gekreuzten Traktes verkleinern. Schließlich wird gesagt, dass Krankheiten die FA unter die Schwellenwerte senken könnten. Diese Situation wird zwar als möglich, jedoch als auf seltene Fälle reduziert erachtet (27).

Um mögliche Schwächen der TBSS aufzuzeigen, stellte eine Forschergruppe (Edden, R. A., Jones, D. K., 2011) Experimente mit DTI-Daten von 20 gesunden ProbandInnen sowie simulierten Skeletten an. Die simulierten Trakte waren 45° und 5° abgewinkelt. Nach Skelettierung der simulierten Trakte zeigte sich, dass der in 45° verlaufende Trakt stärker im Durchmesser als ein Voxel und als der Trakt in 5° Ausrichtung geworden war. Die Maxima für diesen Effekt wurden mit 45° und 135° angegeben. Somit kann geschlossen werden, dass bei dieser Methode die Traktstärke von dessen Verlaufswinkel abhängt. Eine Untersuchung auf Variabilität innerhalb der Gruppe wurde gemacht. Weiters wurden aus den 20 Teilnehmern per Zufall zwei Gruppen gebildet und ihre „skelettierten“ Aufnahmen 45° gegeneinander, jeweils im und gegen den Uhrzeigersinn, verdrillt. Daraufhin wurden zwei Trakte (Capsula interna und Radiatio optica) auf FA-Differenzen zwischen Gruppen untersucht. Es zeigte sich, dass die Verdrillung sich auf Diffusionsparameter der Trakte unterschiedlich stark auswirkte: Die Capsula interna zeigte stärkere Abweichungen in der FA. Daraus wurde geschlossen, dass Trakte jeweils unterschiedlich stark auf künstlich erzeugte Verzerrungen ansprechen würden (28).

Eine weitere Forschergruppe (Bach M. et al. 2014) führte Experimente mit TBSS durch, um weitere Fehlerquellen auszumachen. Dafür wurden 4 Datensets genutzt. Ein Datenset bestehend aus 15 Alzheimer-PatientInnen und 15 gesunden ProbandenInnen, das zweite aus 50 Alzheimer-PatientInnen und 50 gesunden Probanden, das dritte aus einem physikalischen Phantom und das vierte Datenset bestehend aus einer synthetischen FA-Karte zweier aufeinander zulaufender Trakte. Untersucht und in der synthetischen Karte simuliert wurde das CC, das Cingulum. Mit den Datensets wurden Experimente ausgetragen, um Schwächen des Verfahrens zu ermitteln oder zu beweisen. Es wurde gezeigt, dass kreuzende Fasertrakte zu einer fehlerhaften Anpassung der Voxel beitragen. Das Experiment mit in-vivo Datensets zeigte eine fehlerhafte Zuordnung einzelner Voxel zu den jeweiligen Trakten, in Bereichen ihrer Annäherung. Es konnte auch gezeigt werden, dass TBSS nicht immer dazu in der Lage war, das Traktzentrum, also den Bereich mit der höchsten FA, zu finden, da sich im Endergebnis das FA-Skelett nicht mit dem entsprechenden Trakt deckte. Das Experiment mit dem Datenset des physischen Phantoms (6 Kabelrollen) zeigte, dass bei Errechnung des Skeletts eine falsche Richtung des Faserverlaufs ermittelt wurde – die Fasern wurden als orthogonal zum Hauptverlauf dargestellt (29).

Die Experimente zeigen, dass dieses Verfahren unter bestimmten Umständen anfällig für Fehler sei. Es wird jedoch hingewiesen, dass diese Methode trotz allem ein wichtiges Mittel für globale Untersuchungen des ZNS darstellt (28), sowie ein häufig genutztes Standardwerkzeug in der Forschung bleibt (29).

4.2.4.4 Regions of Interest (ROI) Analyse:

Diese Methode eignet sich, wenn die bereits aus vorherigen Erkenntnissen die bevorzugte oder zumindest die vermutete Lokalisation für pathologische Vorgänge ermittelt wurde. Die Idee dieser Methode ist es, den Fokus auf bestimmte Regionen und nicht auf das gesamte Gehirn zu richten. Dazu muss der zu untersuchende Bereich zuerst definiert werden, was jedoch auf mehreren unterschiedlichen Wegen stattfinden kann. Häufig werden die ROIs händisch festgelegt. Es ist jedoch möglich ROIs mit Software automatisch festzulegen.

Einen guten Einblick in die Arbeitsweise mit ROIs gibt eine Studie, welche sich mit der quantitativen DTI-Analyse des Nervus opticus auseinandergesetzt hat(30). Hier werden vier Methoden der ROI-Analyse vorgestellt. Bei zwei von ihnen werden ROIs händisch festgelegt. Die dritte und vierte Methode erfolgt halbautomatisch (30).

Die erste manuelle Methode wird als „Manual tracing in b=0 image“ bezeichnet. Nach Betrachten einer b0-Aufnahme werden schnittweise die zwei zentralsten Voxel des optischen Traktes ausgewählt (30).

Die zweite Methode wird als „Manual tracing in coregistered T1-Image“ bezeichnet. Hier wird die T1-gewichtete Aufnahme in den Diffusionsraum aufgeworfen und nicht umgekehrt. Die ROIs wurden hier ebenfalls händisch Schnitt für Schnitt eingegeben. Es waren die zwei zentralsten Voxel des Traktes (30).

Die dritte Methode wird als „Semi-automated method based on FA-Skeleton“ bezeichnet. Zu jedem FA-Abbild wurde ein TBSS basiertes Skelett erstellt und Voxel mit $FA < 0,2$ wurden ausgeschlossen. Nach Augenmaß wurden maximal 2 Voxel mit maximaler FA pro Schnittschicht ausgewählt (30).

Die vierte Methode wurde als „Semi-automated method based probabilistic tractography“ bezeichnet. Mittels FMRIB software library (FSL) werden Seed-, Terminations- und Ausschluss-Masken definiert. In Folge werden zwei zentrale Voxel pro Schnittbild händisch ausgewählt (30).

Die ROI-Analyse-Methoden der Studien zur BAS unterscheiden sich von den oben genannten Vorgehensweisen.

In einer Studie wurden die üblichen Schritte der Traktskelettierung gemäß TBSS durchgeführt (siehe Kapitel TBSS). Es wurden Karten für die üblichen Diffusionsparameter (FA, MD, RD und AD) erstellt. Trakte aus signifikanten Clustern wurden mittels „JHU white-matter tractography atlas“ extrahiert, bis auf zwei (Truncus und Splenium corporis callosi – TCC und SCC), welche händisch definiert werden mussten. Nach diesen Schritten konnten die Daten statistisch ausgewertet werden (31).

Eine andere Studie beschreibt den Vorgang zur Festlegung der ROIs durch Erstellung eines Populationsatlas und händisches Auswählen einzuschließender (AND) und auszuschließender (NOT) Trakte. Durchziehende Fasern wurden eingeschlossen und vorbeiziehende Fasern wurden ausgeschlossen. Die Entscheidung erfolgte auf Basis von Expertenwissen in Neuroanatomie (20).

Mögliche Fehlerquellen dieser Methode wären Verzerrung von Information durch Übertragung auf Normräume und ungenaues und fehlerhaftes Definieren der ROIs per Hand. Im Gegensatz zur Untersuchung des Tractus opticus kommt bei Studien zur BAS die Zuhilfenahme eines neuroanatomischen Atlas regelmäßig vor.

5 Mikrostrukturelle Veränderungen

Dank der Arbeit engagierter ForscherInnen aus der ganzen Welt liegen Daten vor, die den Einblick in die neurologischen Prozesse, welche bei der BAS stattfinden, ermöglichen. Viele der Ergebnisse weisen auffällige Gemeinsamkeiten auf, welche die Veränderungen von Teilen des ZNS betrifft. Manche Ergebnisse sind dabei durchaus überraschend. Einige der Ergebnisse lassen sich durch zusätzlich vorhandene Umstände erklären. Auf diese Umstände soll in diesem Teil ebenfalls eingegangen werden. Es ergaben sich Unterschiede von anatomisch benennbaren Strukturen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen. Am häufigsten fand man Abweichungen im Corpus callosum vor. Weitere Veränderungen betrafen interkortikale und subkortikale Trakte, sowie in vereinzelt Fällen Veränderungen in der grauen Substanz. In einigen Fällen wurden grobe anatomische Veränderungen beschrieben.

5.1 Corpus callosum (CC)

Bei Betrachtung einiger Studien, die sich mit der Materie auseinandersetzen, fällt auf, dass das CC sehr häufig Veränderungen im Zuge der Erkrankung unterworfen ist. Eine Studie berichtet über verringerte FA und erhöhte Diffusivität in den Bereichen des Splenium (SCC), Genu (GCC) und Truncus corporis callosi (TCC). Es wird jedoch gesagt, dass die Daten im Vergleich zwischen den Gruppen eine geringe Effektstärke besäßen. Es wurde jedoch ebenfalls untersucht, ob die Veränderungen einen Zusammenhang mit der Lithiumeinnahme der PatientInnen hätten. Der Vergleich ergab, dass PatientInnen unter Lithiumtherapie eine höhere RD und MD, sowie eine geringere FA aufwiesen. PatientInnen ohne Lithiumtherapie lieferten ähnliche Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe, nämlich erhöhte RD und MD, jedoch keine signifikant veränderte FA. Dies ist zwar ein Hinweis auf verminderte Myelinisierung, jedoch nicht auf vollständige Axonunterbrechung (19).

In einer anderen Studie konnten jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei der statistischen Analyse mittels linearer Diskriminanzanalyse (LDA) ermittelt werden. PatientInnen mit BAS wiesen signifikant verkürzte Faserzüge des Corpus callosum auf. Es konnte außerdem festgestellt werden, dass die Faserzüge von PatientInnen mit BAS eine deutlich verringerte Faserdichte im GCC, und des TCC im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die Versuchs- und Kontrollgruppe unterschieden sich dabei nicht signifikant

voneinander in Hinsicht auf Alter, Geschlechterverteilung und im Bildungsgrad, gemessen in verbrachten Jahren an Bildungseinrichtungen (32).

Eine Studie, welche 35 Personen untersuchte, die an BAS erkrankt waren, ermittelte ebenfalls signifikante Differenzen zur Kontrollgruppe im Bereich des Corpus Callosum. Darunter befanden sich hauptsächlich Personen, die sich einer Behandlung mit Lithium unterzogen, darüber hinaus wurde der Großteil des Kollektivs mit Antipsychotika therapiert und mehr als die Hälfte dieser PatientInnen erhielten eine Medikation mit Antikonvulsiva (n=18). Die Ergebnisse zeigten statistisch signifikante Differenzen in der FA und Parametern der Diffusivität in Bereichen des Corpus callosum (20).

Eine weitere Studie untersuchte gezielt nur das CC. Die ForscherInnen folgten bereits vorhandenen Hinweisen von M. A. Starr aus dem Jahr 1903, der auf eine entscheidende Rolle des CC in Bezug auf emotionale Reaktionen und etwaige Zustände des Affekts aufmerksam gemacht hatte (33) Die UntersucherInnen kamen zu dem Ergebnis, dass die FA im vorderen und mittleren CC, im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG), signifikant reduziert war (34).

Eine Studie lieferte Ergebnisse, die bestätigen, dass Veränderungen des Corpus callosum auch bei euthymen PatientInnen, das bedeutet PatientInnen die aktuell keine affektive Symptomatik zeigen, zu beobachten sind. Das PatientInnenkollektiv bestand dabei aus 40 Personen mit der Diagnose einer BAS Typ I. Die Studie besagt, dass statistisch eine signifikante Verringerung ($p=.03$) im Bereich des Splenium corporis callosi ermittelt werden konnte (18).

Durch eine weitere Studie wurde nochmals bestätigt, dass Veränderungen in den Faserzügen des Corpus Callosum in euthymen PatientInnen mit BAS festzustellen sind. Der Truncus weist dabei höhere Werte als das Splenium auf (35). Es stellt sich hier die Frage, inwiefern die Behandlung mit Medikamenten für die erfassten Unterschiede ausschlaggebend sei. Dabei behaupten die ForscherInnen, dass die therapeutische Medikation entweder keinen Einfluss auf die erfassten Werte habe oder jedoch dazu beitrage, dass die Werte sich weniger stark von den Ergebnissen der KG unterscheiden (35). Konkrete Daten zu dieser Fragestellung liegen jedoch in dieser Studie nicht vor. Jedoch zeigen sich in einer Studie ebenfalls Veränderungen des Corpus Callosum, wobei im PatientInnenkollektiv (n=118) weitaus weniger Menschen beteiligt waren, die dauerhaft mit Lithium therapiert worden

waren ($n=39$) und der prozentuale Anteil an solchen PatientInnen somit bei 33,1% lag. Die ermittelten F-Werte betragen dabei $F=10,145$ für den TCC, $F=1,803$ für GCC, $F=8,391$ für SCC und $F=0,825$ für RCC und die Differenzen der allgemeinen FA (gFA) betragen $dGFA=-0,002$ für TCC, $dGFA=-0,001$ für GCC, $dGFA=-0,002$ für SCC und $dGFA=-0,001$ für RCC (36).

Eine Studie stellte drei verschiedene Testkollektive gegenüber. Dabei handelte es sich immer um Personen im Kindesalter (Altersspanne 4 – 12 Lebensjahre). Die Versuchsgruppe setzt sich aus Personen mit diagnostizierter BAS zusammen, die KG besteht aus gesunden Probanden, und hinzu kommt noch eine Gruppe von Personen, die gefährdet sind, an BAS zu erkranken (at risk - AR). In den Ergebnissen zeigt sich, dass die FA im rechten TCC im Vergleich zur KG reduziert ist (HC: $FA=0,69$ BD: $FA=0,48$ AR: $FA=0,62$). Es ist sichtbar, dass die FA bei PatientInnen mit BAS deutlich reduziert ist, sie bei gefährdeten Personen im Vergleich zur KG zwar reduziert ist, diese Reduktion jedoch vernachlässigbar klein ist (laut Studie ist die Abweichung von der KG-FA nicht signifikant). Dennoch könnte sie bereits einen Hinweis auf bestehende Tendenzen in Richtung krankhafter Veränderung darstellen (37).

Eine Studie stellt Veränderungen des ZNS zwischen BAS, ADHS und gesunden ProbandInnen gegenüber. Auch hier zeigen sich Veränderungen im Corpus Callosum, genauer gesagt im Splenium, wobei sich kein signifikanter Unterschied in der FA für diese anatomische Struktur ergeben hat, es bestehen jedoch aber Unterschiede im scheinbaren Diffusionskoeffizienten (APC) und im regionalen Faserkohärenzindex (r-FCI) (38).

5.2 Gyrus Cinguli (GC)

Eine weitere Struktur, die häufig Veränderungen bei PatientInnen mit BAS im Vergleich zu gesunden Menschen aufweist, ist das Cingulum. In einer Studie, die sich ausschließlich mit dieser Struktur auseinandergesetzt hat, wurde der Schluss gezogen, dass das vordere Cingulum, nicht jedoch das hintere Cingulum, im Vergleich zur gesunden KG signifikante Unterschiede in den Diffusionsparametern aufweist (39). Die Differenz der FA zwischen den Gruppen für das vordere Cingulum war signifikant ($F(1,240)=2,81$ und $p=0,10$), für das hintere Cingulum nicht signifikant. Darüber hinaus konnten keine zusätzlichen klinischen Einflussfaktoren, wie der momentane affektive Zustand, das Vorhandensein von Rapid Cycling oder die Medikation ausgemacht werden (39). Diesen Ergebnissen stehen jedoch

die Erkenntnisse der Studie entgegen, die PatientInnen auf Veränderungen von interhemisphärischen und limbischen Bündeln untersuchte. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden (20). Im Vergleich zur vorherigen Studie waren im PatientInnenkollektiv wesentlich mehr LithiumkonsumentInnen vorhanden, dies sollte vielleicht als Einflussfaktor in Betracht gezogen werden. So wird wiederum in einer Studie, bei welcher der Anteil an LithiumkonsumentInnen vergleichsweise gering war (39 von 118, 33,1%(36)), gezeigt, dass im Zuge der Erkrankung sehr wohl signifikante Veränderungen am Cingulum auftreten würden. In dieser Studie wird berichtet, dass die langen Fasern des linken GC sich hinsichtlich der allgemeinen FA unterscheiden würden ($dGFA=-0,002$; $F=7,645$) und dass das Ergebnis dabei als statistisch signifikant zu betrachten wäre ($p=.04$)(36). Eine weitere Studie berichtet, dass wiederum kein signifikanter Unterschied in den Diffusionsparametern zwischen den Gruppen gefunden werden konnte. Das PatientInnenkollektiv der Studie bestand aus 21 euthymen, an BAS erkrankten PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung und mindestens 4 Wochen vor diesem Zeitpunkt ausreichend mit Stimmungsstabilisatoren behandelt worden waren, mit Beteiligung des gesamten PatientInnenkollektivs ($n=21$; 100%). Als weitere Zusatzmedikation wurden Antipsychotika ($n=12$), Antidepressiva ($n=9$) und Anxiolytika ($n=3$) angegeben, wobei ausdrücklich darauf hingewiesen wird, dass keiner der PatientInnen zum Zeitpunkt der Untersuchung unter dem Einfluss von Benzodiazepinen gestanden hat. Dies lässt vermuten, dass es sich bei den Stimmungsstabilisatoren entweder um Antikonvulsiva oder Lithiumpräparate gehandelt haben muss (31).

Die Studie, bei der PatientInnen im Kindesalter untersucht und Parameter von an BAS erkrankten PatientInnen, mit denen von Risikoindividuen für BAS miteinander verglichen wurden, zeigte ebenfalls herabgesetzte Werte der FA im GC in der PatientInnengruppe. Untersucht wurden Faserzüge weißer Substanz zwischen GC und parazingulärem Cortex. Die Werte betragen dabei links 0,28 und rechts 0,26 f bei PatientInnen mit BAS, links 0,42 und rechts 0,38 bei Risikoindividuen und links 0,43 und rechts 0,39 bei gesunden Probanden. Wie anhand der Zahlen leicht erkannt werden kann, sind die FA-Werte bei PatientInnen mit BAS stark herabgesetzt, wohingegen Risikoindividuen nur eine sehr geringe (keine statistisch signifikante) Herabsetzung der FA im Vergleich zur KG zeigten (37).

5.3 Fasciculus Uncinatus

Einige Studien liefern Ergebnisse, die Anhalt zur Beteiligung des FU an der BAS geben. Diese sind insofern interessant, da hier im Gegensatz zu den anderen Strukturen, bei denen die FA tendenziell abnimmt, sie beim linkshemispheriellen FU zunimmt.

Dies stellt unter anderem eine Studie fest, welche gesunde Probanden mit BAS-PatientInnen verglich. Es wurde jedoch auch im Patientenkollektiv zwischen den Subgruppen „akut depressive PatientInnen mit BAS“ und „remittierte PatientInnen mit BAS“ unterschieden. Die Ergebnisse für die FA lieferten einen Z-Score von 3.54 und für die MD einen Z-Score von 3.74 (40). Dieses Ergebnis bedeutet, dass die FA des PatientInnenkollektivs nahezu vier Standardabweichungen höher als der Durchschnitt der KG ist.

Diese Beobachtung kann durch eine weitere Studie bestätigt werden, die sich mit dem Gehirn im Verlauf der BAS als Gesamtes befasste („Whole Brain Analyses Study“ bzw. „Whole Brain Tractography“). Einflüsse durch den Konsum einer bestimmten Medikamentenklasse konnten ausgeschlossen werden, da alle PatientInnen ähnliche Ergebnisse bei stark heterogener Medikation (keine Lithiumtherapiedominanz) lieferten. Die Erhöhung der FA betraf dabei jedoch nur den linkshemispheriellen Faszikel. Der rechtshemispherielle Faszikel zeigte erniedrigte FA-Werte. Dabei wurden 3 Cluster des linken Faszikels gemessen (2 in Nähe des OMPFC und 1 in der Nähe der Insula), was folgende Ergebnisse (FA-Durchschnitt (SA)) lieferte: OMPFC: Cluster 1: BP: FA=3785,2 (1508,1), KG: FA=2605,8; Cluster 2: BP: FA=4331,2 (1576,0), KG: FA=2922,7 (871,1); Insula: Cluster 3: BP: FA=6352,6 (579,5), KG: FA=5819,0 (483,6) (41).

In Bezug auf den rechten Faszikel gibt es ähnliche Beobachtungen durch eine andere MRI-Studie. Auch dort wurde eine Verminderung der FA beobachtet, als Teil einer allgemeinen Veränderung der FA in den großen Faserzügen bei PatientInnen mit BAS im Vergleich zur KG. Konkrete Ergebnisse in Bezug auf den FU wurden jedoch nicht angegeben (42).

Einen weiteren Hinweis auf erhöhte Aktivität des linkshemispheriellen Fasciculus und die damit verbundene erhöhte Konnektivität gibt eine MRI-Studie. In dieser Studie konnte eine höhere Faserdichte bei PatientInnen mit BAS im Vergleich zur gesunden KG ermittelt werden (32).

Im Gegensatz zu den vorherigen Ergebnissen liefert allerdings eine Traktographie-Studie Ergebnisse, die absolut gegenteilige Aussagen in Bezug auf den linken Fasciculus bei an Schizophrenie Erkrankten, sowie PatientInnen im Vergleich zu gesunden Probanden zulassen. Die FA-Werte betragen dabei Folgendes: linker FU Durchschnitt (SA): BP: .34 (.05); SCHZ: .035 (.04); KGR: .38 (.04); rechter FU Durchschnitt (SA): BP: .035 (.04); SCHZ: .035 (.04); KGR: .036 (.04). In dieser Studie wurden auch Aussagen über Korrelationen der FA mit Einflussfaktoren wie Krankheitsdauer, Krankheitsschwere und Medikamentenmenge gemacht. Hierin wird behauptet, dass diese Faktoren keinen Einfluss auf die FA der PatientInnengruppen hätten (43). Diese Aussage, sowie die Ergebnisse dieser Studie stehen allerdings im Widerspruch zu den Ergebnissen einiger anderer Studien.

Es existiert eine ähnliche Studie, welche PatientInnen mit BAS mit an Schizophrenie Erkrankten vergleicht und weitere Ergebnisse über den FU liefert. In dieser Studie wird behauptet, dass die FA im Vergleich zur KG bei Schizophrenen sowie bei PatientInnen mit BAS signifikant vermindert wäre, zwischen den Versuchsgruppen soll es jedoch keine signifikanten Unterschiede geben (44).

5.4 Fasciculi longitudinales sup. et inf.

Sehr häufig wurde in den Forschungsergebnissen berichtet, dass sich die ermittelten Werte der FA oder aber der MD, RD, AD des FLS und FLI ebenfalls bei Erkrankten stark von den Werten von gesunden Probanden unterscheiden würden.

Eine Studie, die sich ausschließlich mit den Auswirkungen der Erkrankung auf die weiße Substanz auseinandersetzte, lieferte Ergebnisse für Cluster die den FLS bilateral einschlossen, welche zeigen, dass die Messungen der RD und MD bei PatientInnen deutliche Unterschiede zu den Werten gesunder Probanden hätten. Ein Cluster, der den rechten FLS einschloss, zeigte größere MD-Werte auf (19).

Eine weitere Studie berichtet ebenfalls von Veränderungen des linken FLS welche die FA, MD, RD und AD betreffen würden (31).

Noch einen Hinweis auf Prozesse des FLS und FLI liefert ebenfalls eine Studie, die sich mit Veränderungen der weißen Substanz in Abhängigkeit vom Gemütszustand der PatientInnen befasste(40).

Konkretere Ergebnisse liefert allerdings erst eine Studie, die mit Kindern, die entweder bereits mit BAS diagnostiziert waren, oder bei denen man eine Gefährdung feststellte an BAS zu erkranken, durchgeführt wurde. Hier wird behauptet, dass gefährdete Kinder, also jene, bei welchen aufgrund geringer Symptomatik die BAS im Frühstadium vermutet wird, eine geringere FA im Vergleich mit gesunden Probanden aufwiesen, der Unterschied jedoch kleiner sei, als der zwischen bereits an BAS erkrankten Kindern und der gesunden KG. In der Studie werden die Ergebnisse auf den bilateralen FLS bezogen. Das Ergebnis lieferte folgende Zahlen für die FA: Linker FLS: Gesunde Probanden: 0.68 (0,12); Risikoindividuen: 0,40 (0,13); PatientInnen mit BAS: 0,34 (0,09); Rechter FLS: Gesunde Probanden: 0.49 (0,09); Risikoindividuen: 0,32 (0,09); PatientInnen mit BAS : 0,29 (0,09) (37).

5.5 Projektionsfasern

Sehr häufig waren die Projektionsfasern von Veränderungen der weißen Substanz betroffen. Je nach Studie bzw. nach Lokalisation werden Strukturen wie thalamische Strahlung, optische Strahlung, Capsula Interna und Corona Radiata genannt. Deswegen werde ich die Ergebnisse nach diesen Bezeichnungen geordnet präsentieren.

5.5.1 Thalamische Strahlung

Sehr viele Ergebnisse beziehen sich auf die thalamische Strahlung. Dabei handelt es sich um Fasern weißer Substanz, die vom Thalamus zum Cortex ziehen. Viele dieser Fasern ziehen durch wichtige Kerngebiete des Thalamus und auch von Basalganglien. Diese üben wichtige Einflüsse auf Emotionen, sowie komplexere psychische Funktionen, wie zum Beispiel Belohnungsvorgänge, aus.

Eine DTI-Studie beschreibt Abweichungen in Parametern der FA, AD und RD im Bereich der rechten hinteren thalamischen Strahlung. Hier wird eine erhöhte RD von Patienten mit BAS im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet (19). Eine ähnliche Beobachtung wurde in einer anderen, ebenfalls ähnlichen Studie festgestellt. Hier wird eine verminderte FA, sowie erhöhte MD in Clustern festgestellt, dessen Teil ebenfalls die rechte hintere thalamische Strahlung ist (18). Eine Studie verweist auf Ergebnisse, die auf eine Korrelation zwischen verminderten FA-Werten der rechten vorderen thalamischen Strahlung und der eingenommenen Medikamentenmenge hinweisen (45). Eine Quelle berichtet von FA-Differenzen zwischen den Versuchs- und Kontrollgruppen in der rechten vorderen thalamischen Strahlung. Die Differenzwerte betragen 4223.7 (471.0) für BAS und 3779.9

(383.9) für gesunde Probanden (41). Eine Studie berichtet von signifikant erniedrigter FA von PatientInnen mit BAS im Vergleich zu gesunden Probanden. Es war ebenfalls das Gebiet der vorderen thalamischen Strahlungsfasern. Es wird ein Z-Score von 4.35 und 3.48 angegeben (zwei Cluster)(44).

5.5.2 Optische Strahlung

Einige Studien berichten über Differenzen der Diffusionsparameter innerhalb der optischen Strahlung, als Sonderteil der thalamischen Strahlung. Eine Studie erwähnt die optische Strahlung zusätzlich zur hinteren thalamischen Strahlung. Konkrete Zahlen werden nicht genannt (19). Eine Studie verweist auf Ergebnisse, die auf eine Korrelation zwischen erniedrigten FA-Werten der linken Sehstrahlung und der eingenommenen Medikamentenmenge hinweisen (45). Im Gegensatz zu den vorherigen Ergebnissen, berichtet eine Studie von erhöhten FA-Werten in der linken optischen Strahlung (3 Cluster). Wobei in den letzten zwei Clustern ebenfalls eine erhöhte longitudinale Diffusivität und erniedrigte radiale Diffusivität beobachtet wurde (41).

5.5.3 Corona Radiata

Einige Male sind Berichte über Veränderungen der Corona Radiata zu finden, die im Zusammenhang mit der BAS stehen. Es existieren folgende Ergebnisse:

Eine Studie berichtet von Abweichungen im Vergleich zur KG in drei Kontrasten (FA, AD, RD). Es wird von einer verminderten FA in der rechten hinteren und linken vorderen Corona radiata berichtet. Die radiale Diffusivität sei nur in der rechten hinteren Corona radiata erhöht. Die allgemeine Diffusivität sei in der hinteren Corona radiata erhöht (19). Eine andere Studie, welche PatientInnen mit BAS mit ADHS-PatientInnen verglichen hat, lieferte ebenfalls Ergebnisse zu dieser anatomischen Struktur, allerdings nur zu dessen vorderen Anteilen. Es wurden Werte für drei Kontraste ermittelt: FA, ADC (scheinbarer Diffusionskoeffizient) und r-FCI (regionaler Faserkohärenzindex). Die FA war bei der PatientInnengruppe im Vergleich zur KGR vermindert, der ADC erhöht und der r-FCI vermindert (38).

5.5.4 Capsula Interna

Eine weitere Struktur, bei der einige Veränderungen beobachtet werden konnten ist die Capsula Interna. Es werden einige Male Differenzen in der FA (FA vermindert) im Vergleich zur KG berichtet (44,46).

5.6 Fornix

Eine weitere Struktur, über die einige Male berichtet worden ist, ist der Fornix.

So konnte eine Studie den Veränderungen des Fornix, als Teil eines größeren Clusters ausmachen. Die ursprünglich untersuchte Struktur war die rechte Insula. Es wurde eine geringere FA bei PatientInnen als bei Gesunden beobachtet (18).

Ähnliche Ergebnisse liefert eine Studie, die sich mit Auswirkungen von affektiven Zuständen auf die weiße Substanz beschäftigt hat. Dabei wurden ebenfalls niedrigere FA-Werte für den Fornix als Teil eines untersuchten Clusters festgestellt (Fornix/Commissura anterior). Es wird ebenfalls angemerkt, dass die Dauer der Erkrankung, sowie das Alter des Krankheitsbeginns negativ mit der FA in diesem Bereich korreliert (40).

Eine Studie konnte signifikante Unterschiede am bilateralen Fornix ausmachen. Die Ergebnisse wurden für vier Kontraste ermittelt: FA, MD, AD und RD. Für den linken Fornix ergeben sich folgende Werte: FA: $F=3.999$ $p=0.049$; MD: $F=5.600$ $p=0.021$; AD: $F=4.517$ $p=0.039$; RD: $F=5.784$ $p=0.019$. Die Zahlen für rechten Fornix: FA: $F=3.315$ $p=0.081$; MD: $F=5.018$ $p=0.028$; AD: $F=4.241$ $p=0.043$; RD: $F=5.134$ $p=0.026$ (20).

Es existieren weitere Ergebnisse, die ebenfalls Unterschiede im Diffusionsverhalten der PatientInnen in den gleichen vier Kontrasten zeigen. Es wird ebenfalls von erniedrigter FA, aber erhöhter MD, AD und RD berichtet. Als Vergleich werden beta-Scores der gemessenen Diffusionswerte von PatientInnen und Gesunden gegenübergestellt (35).

5.7 Cerebellum

Einige wenige Studien entdeckten, dass auch das Cerebellum bei PatientInnen mit BAS Differenzen im Vergleich zu gesunden Menschen aufweist. Dies ist durchaus interessant, weil lange Zeit dem Kleinhirn hauptsächlich motorische Funktionen zugeschrieben wurden.

Eine Studie schildert niedrigere FA-Werte im linken Cerebellum bei PatientInnen mit BAS im Vergleich mit gesunden Probanden (47).

Eine andere Studie schildert Veränderungen am rechten, sowie am linken Cerebellum in drei Kontrasten (MD, GFA und PTO). PTO steht für „Probability to return to Origin“ - ein Maß dafür, wie viel Flüssigkeit innerhalb eines Axons zum Ursprung zurückfließt (18).

6 Diskussion

An dieser Stelle sollten die Ergebnisse der Studien im Überblick präsentiert werden.

Diese sollten aus der untenstehenden Tabelle entnehmbar sein:

Anatomische Zuordnung	Ergebnis	Urheber
Corpus callosum	FA↑, MD↓, RD↓ im SCC, GCC und TCC bei geringer Effektstärke	Benedetti, Francesco, et al. (19)
	Faserzüge kürzer in GCC, SCC und TCC; Faserdichte↓ in GCC und TCC	Torgersson, Carinna M, et al. (32)
	FA↓, MD↑, RD↑, AD↑	Emsell, Loise, et al. (20)
	FA↓ in mittlerem und vorderem CC; statistisch nicht signifikant	F. Wang, J.H. Kalmar, et al. (34)
	FA↓ im SCC bei euthymen Patienten; statistisch signifikant	Canales-Rodriguez, Erick Jorge, et al. (18)
	FA↓; RD↑	Oertel-Knöchel, Viola, et al. (35)

Anatomische Zuordnung	Ergebnis	Urheber
	GFA↓ in TCC, GCC, SCC, RCC	Sarrazin S., et al. (36)
	FA↓ im TCC; bei RG (Risikogruppe) FA↓ statistisch nicht signifikant	J. Frazier et al. (37)
	FA↓ im SCC bei BAS und ADHS jedoch statistisch nicht signifikant	M. N. Pavuluri et al. (38)
Gyrus Cinguli	FA↓ im vorderen Cingulum signifikant, im hinteren nicht signifikant	Wang, Fei et al. (39)
	FA↓, statistisch nicht signifikant	Emsell et al. (20)
	GFA↓ des linken Cingulums	Sarrazin S et al. (36)
	Keine signifikanten Unterschiede der Diffusionsparameter für das bilaterale Cingulum	Oertel-Knöchel V. et al. (31)

Anatomische Zuordnung	Ergebnis	Urheber
	FA↓ zw. G. Cinguli und parazingulärem Cortex	J. Frazier et al. (37)
Fasciculus uncinatus	MD↑ im linken FU; FA↑ im Bereich des FU bilateral	Zanetti M. V. et al. (40)
	FA↑ im linken FU; FA↓ im rechten FU	Versace et al. (41)
	FA↓	Ambrosi E. Et al. (42)
	Faserdichte↑ im linken FU	Torgerson et al. (32)
	FA↓ im linken FU	A. M. McIntosh et al. (43)
	FA↓	Sussman et al. (44)
Fascc. long. sup. et inf.	RD↑ im FLS bilat., MD↑ im rechten FLS	Benedetti et al. (19)

Anatomische Zuordnung	Ergebnis	Urheber
	MD↑, RD↑, AD↑ im linken FLS FA-Differenzen nicht signifikant	Oertel-Knöchel et al. (31)
	FA↓, MD↑ für beide Faszikel	Zanetti et al. (40)
	Rechter und linker FLS: FA↓ bei BAS sowie bei Risikogruppe	J. Frazier et al. (37)
Radiatio thalamica	Rechte hintere thalam. Strahl. FA↓, RD↑, AD↑	Benedetti et al. (19)
	Rechte hintere thalam. Strahlung FA↓, RD↑	Canales-Rodriguez et al. (18)
	Rechte vordere thalam. Strahl. FA↓	Leow A. et al. (45)
	Rechte vordere thalam. Strahl. FA↓	Versace et al. (41)
	Vordere thalam. Strahlung FA↓	Sussman et al. (44)

Anatomische Zuordnung	Ergebnis	Urheber
Radiatio optica	Rechte Sehstrahlung RD↑ (Cluster post. thalam. Strahlung).	Benedetti et al. (19)
	Linke Sehstrahlung FA↓	Leow A. et al. (45)
	Linke optische Strahlung FA↑ in 3 Clustern. In zwei Clustern LD↑ und RD↓	Versace et al. (41)
Corona radiata	FA↓ in vorderer corona radiata; insgesamt RD↑	Benedetti et al. (19)
	FA↓; ADC↑; rFCI↓	Pavuluri et al. (38)
Capsula interna	FA↓	Sussmann et al. (44)
	FA↓ im Bereich der rechten Insula	Haznedar et al. (46)
Fornix	FA↓ im Bereich der rechten Insula	Canales-Rodriguez et al. (18)
	FA↓ im Bereich der Commissura anterior; negativ korreliert mit Alter	Zanetti et al. (40)

Anatomische Zuordnung	Ergebnis	Urheber
	bei Krankheitsbeginn und Dauer der Erkrankung	
	FA↓; MD↑; RD↑; AD↑	Emsell et al. (20)
	FA↓; MD↑; RD↑; AD↑	Oertel-Knöchel et al. (35)
Cerebellum	FA↓	Mahon et al. (47)
	MD↑, GFA↓, PTO↓	Canales-Rodriguez et al. (18)

Tabelle 1: Zusammenfassung mikrostruktureller Veränderungen

6.1 Interpretation der Ergebnisse

6.1.1 Corpus Callosum

Die meisten Forschungen und Ergebnisse bezogen sich auf das Corpus callosum. Diese Struktur hat die Aufgabe, die zwei Hemisphären miteinander zu verbinden. Das Corpus callosum beherbergt Kommissural-Fasern. Dies sind Faserzüge, die von den Gyri einer Hemisphäre zu ihnen entsprechenden Gyri der gegenüberliegenden Hemisphäre ziehen.

Am häufigsten wurde von Abweichungen der Diffusionsparameter im SCC berichtet. Ebenfalls häufig war das GCC und TCC bei den Ergebnissen vertreten. Eine mangelhafte Verbindung zwischen den Hemisphären wird als Ursache für Aufmerksamkeits- und Konzeptverarbeitungsdefizite in einer dieser Studien genannt (19). Dies sind wichtige Begleiterscheinungen der Erkrankung. An dieser Stelle müssen auch Versuche erwähnt werden, in denen PatientInnen mit BAS mit PatientInnen mit ADHS verglichen wurden. Diese Studien zeigten, dass sich PatientInnen mit ADHS oft stärker als PatientInnen mit BAS in den Diffusionskontrasten von gesunden Probanden unterschieden. Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob PatientInnen mit ADHS stärker ausgeprägte Symptomatik als PatientInnen mit BAS in Hinsicht auf die entsprechenden hirnorganischen Veränderungen

hätten (45). Die statistisch signifikantesten Ergebnisse werden laut einer Studie für die Kommissuren zwischen den beiden frontalen Lobi (GCC) berichtet (47). Dieser Fund könnte wiederum Defizite in der Impulskontrolle bei PatientInnen mit BAS erklären, da das Frontalhirn eine wichtige Rolle in diesem Prozess einnimmt (48).

Es wurde eine Vermutung aufgestellt, dass bei euthymen PatientInnen die weiße Substanz des Corpus callosum weniger Hinweise auf Pathologien bei DTI-Untersuchungen zeigen würde. Nur im SCC soll es noch Abweichungen im Diffusionsverhalten geben (18). Hierfür gibt es zwei mögliche Erklärungsansätze. Der erste Ansatz geht davon aus, dass die Rückbildung der Pathologien der weißen Substanz auf den Einfluss von Medikamenten zurückzuführen sei. Der zweite Ansatz geht davon aus, dass das Gewebe des Zentralnervensystems durch einen Prozess, der Neuroplastizität genannt wird, beeinflusst wird.

Einen sehr wichtigen Hinweis auf eine mögliche Pathogenese gemeinsamer Symptome der BAS und der Schizophrenie lieferte eine Studie, welche PatientInnen mit BAS mit PatientInnen mit Schizophrenie verglich (44). Zuvor muss noch gesagt werden, dass Schizophrenie sowie die oben erwähnte ADHS zu den Differentialdiagnosen der BAS gezählt wird. Bei PatientInnen mit BAS können häufig psychotische Symptome wie Wahn oder Halluzinationen beobachtet werden. Diese Forschungsgruppe hatte die entscheidende Idee PatientInnen mit BAS mit psychotischen Symptomen mit PatientInnen mit BAS ohne psychotische Symptome zu vergleichen. Es zeigte sich, dass PatientInnen mit psychotischen Symptomen eine vermehrte GFA am Corpus callosum aufwiesen als PatientInnen ohne psychotische Symptome (44).

6.1.2 Gyrus Cinguli (GC)

Als Teil des limbischen Systems, welches zu einem beträchtlichen Anteil an emotionaler Regulation beteiligt ist, ist der GC, welcher die Faserzüge des Cingulums beherbergt, ebenfalls an der BAS beteiligt. Das Cingulum steht in enger Verbindung zum medialen Frontalhirn, dem Hippocampus und dem entorhinalen Cortex (11). Der GC bedeckt „gürtelförmig“ das Corpus Callosum und erstreckt sich von der parolfaktorischen Region bis zur Regio entorhinalis. Im Cingulum ziehen Fasern aus dem GC zum Subiculum, welches Teil der Hippokampusformation ist (49). Die Hippokampusformation, welche im Temporallappen liegt, ist am Entstehen des Kurzzeitgedächtnisses beteiligt. Es ist durch eine

Studie belegt, dass geringere FA im Cingulum mit schlechteren Leistungen im Gebiet verbaler Merkfähigkeit verbunden ist (50). Auch das deckt sich mit der Klinik von PatientInnen mit BAS, denn es konnte festgestellt werden, dass PatientInnen mit BAS schlechter bei verbalen Erinnerungstests abschneiden als gesunde Probanden (51). Laut den Ergebnissen einer DTI-Studie korreliert die FA des Cingulums mit dem Volumen des Hippocampus. Die Merkfähigkeit hat gemäß dieser Studie positiv mit dem Volumen des linken Hippocampus korreliert (52). Eine DTI-Studie beschreibt erhöhte allgemeine FA (general FA) GFA im linken Cingulum (36). Dies könnte ein möglicher Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der gestörten Funktionalität des linken Cingulums und dem verschlechterten Erinnerungsvermögen bei PatientInnen mit BAS sein. Aus den Ergebnissen einer Studie lässt sich entnehmen, dass das vordere Cingulum statistisch signifikantere Abweichungen im Vergleich zum hinteren Cingulum, zeigt (53). Ein Ergebnis zeigt geringere FA zwischen G. Cinguli und parazingulärem Cortex (37). Es existieren bereits Experimente, welche sich mit der Funktion des parazingulären Cortex auseinandergesetzt hatten. Diese lieferten Hinweise auf Aufgaben des parazingulären Cortex bei sozialen Interaktionen. Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass dieses Areal insbesondere für das Verstehen von Absichten von beteiligten Personen innerhalb einer sozialen Interaktion dienlich sei (54). Ein Defekt in der Vernetzung dieses Areals könnte bestimmte Symptome, welche Defizite in der zwischenmenschlichen Kommunikation von, von PatientInnen mit BAS verursachen, wie beispielsweise Distanzlosigkeit, erklären.

Eine Studie liefert Ergebnisse dieser Struktur für PatientInnen mit BAS und ADHS. Die FA war für beide Gruppen nicht signifikant verringert. Es gab signifikante Erhöhungen des ADC (38).

6.1.3 Fasciculus uncinatus (FU)

Dieses Faserbündel verbindet frontale Rinde mit temporalen Rinde. Sehr wichtig dabei ist, dass es die Amygdala mit dem frontalen Cortex verbindet (pACC). Die Ergebnisse zeigen, dass es deutliche Unterschiede zwischen linkem und rechtem FU gibt. Zwei Studien berichten von erhöhter FA im linken Faszikel im Vergleich zu den KGs. Die FA des rechten Faszikels ist dabei jedoch kleiner als die der KGs. Eine Studie beschreibt eine größere Faserdichte im linken Faszikel (32). Schäden des FU könnten das Entstehen affektiver Imbalancen erklären, weil hemmende Einflüsse auf die Amygdala wegfallen würden (53).

Bei PatientInnen mit Schizophrenie konnten ebenfalls Veränderungen des Diffusionsverhaltens im FU beobachtet werden. Um auszuschließen oder zu beweisen, dass Läsionen dieses Bündels für psychotische Symptome verantwortlich seien, wurden zwei Gruppen von PatientInnen mit BAS miteinander verglichen. Diese Gruppen unterschieden sich in Hinsicht auf das Vorliegen psychotischer Symptome. Die Forschungsgruppe stellte fest, dass sowohl PatientInnen mit psychotischen Symptomen als auch ohne psychotische Symptome, veränderte Parameter des FU aufwiesen (43). Dies bedeutet, dass dessen Beteiligung nicht als Ursache für das Entstehen psychotischer Symptome gesehen werden kann. Da es Rindenareale, welche die Verarbeitung verbaler Information gewährleisten, mit anderen Rindenarealen verbindet, könnte es aber sehr wohl für Störungen des (verbalen) Denkens oder etwaige Sprachphänomene bei Erkrankten verantwortlich sein.

6.1.4 Fasciculi longitudinales superior et inferior (FLS et FLI)

Diese Faserzüge verbinden hauptsächlich Rindenareale des Frontallappens mit Rindenarealen des Okzipitallappens sowie des Temporallappens (FLS) und Rindenbezirke des Temporallappens mit Rindenbezirken des Okzipitallappens (FLI). Der FLS ist ein starkes Bündel von Assoziationsfasern. Einige Studien an Primaten stellten in der Vergangenheit fest, dass dieser Trakt bei ihnen 4 Unterteilungen aufweise (55). Aufgrund dieser Information wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass dies auch beim Menschen der Fall sein müsse. Um dies zu überprüfen, wurde eine in vivo DTI-Studie durchgeführt. Tatsächlich wurde diese Unterteilung auch beim Menschen vorgefunden. Diese Unterteilungen werden als FLS I, FLS II, FLS III und fasciculus arcuatus bezeichnet (56). FLS I zieht durch die WM des oberen Parietallappens und oberen präfrontalen Region und zieht zu dorsalen prämotorischen und lateralen präfrontalen Gebieten. FLS II befindet sich im zentralen Kern oberhalb der Insula und erstreckt sich vom Gyrus angularis zu caudal-lateral präfrontalen Regionen. FLS III verläuft in der WM der frontalen und parietalen Opercula und erstreckt sich vom Gyrus supramarginalis bis zu den ventralen prämotorischen und präfrontalen Regionen. Der fasciculus arcuatus verläuft zwischen dem Gyrus temporalis superior und zieht zu lateralen präfrontalen Regionen (52). In den Ergebnissen werden nur die Abschnitte FLS I und FLS II ausdrücklich erwähnt (37,38). Zwei weitere Ergebnisse präsentieren die Struktur als Gesamtkonstrukt. Manche Ergebnisse zeigen, dass diese Faserzüge unilateral sowie bilateral beeinträchtigt sein können. Eine Studie berichtet von größerer MD und nicht signifikant niedrigerer FA im rechten (19,38) und eine andere Studie nur im linken Faszikel

(35). Die beiden anderen Studien liefern Ergebnisse für erhöhte MD und kleinere FA Werte (19,40). Oftmalig wird angegeben, dass FA negativ mit Krankheitsdauer und positiv mit Alter des Krankheitsbeginns korreliert. Umgekehrt verhält es sich bei den anderen Diffusionsparametern wie AD und RD (40). Keine Studie liefert Aussagen über Zusammenhänge von Medikationsdauer und -menge und Differenzen zwischen den Gruppen hinsichtlich Diffusionsverhalten.

Es gibt sehr viele Hinweise, dass diese Struktur klinisch relevant ist. Eine Studie zeigt, dass PatientInnen mit durch Gliom und Tumor-OP geschädigtem dorsalen FLS postoperativ viele Defizite ihrer mentalen Fähigkeiten zu verzeichnen hatten. Der Zustand der mentalen Fähigkeiten wurde präoperativ sowie postoperativ erhoben. Der größte Mangel wurde auf dem Gebiet visuell-räumlicher Kognition festgestellt (57), einem Gebiet bei dem auch PatientInnen mit BAS schlechtere Leistungen erbringen als ProbandInnen der entsprechenden KGs (40,52). Weitere Defizite zeigten sich auch in Bereichen des Arbeitsgedächtnisses, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Redefluss und sozialer Kognition. All diese Bereiche sind auch bei PatientInnen mit BAS beeinträchtigt. Redefluss bei PatientInnen mit BAS, könnte auf Defizite untersucht werden, da nicht gesichert ist, ob er durch beschleunigtes Denken und Gedankenflucht oder generell durch Defekte in Sprachzentren und deren Verschaltung bedingt ist.

Ein Text liefert Aussagen über manische Symptome oder Enthemmung bei PatientInnen nach Infarzierungen der rechten Hemisphäre (40).

6.1.5 Radiatio Thalamica

Die thalamische Strahlung wird so genannt, da sie wie ein Strahlenkranz den Thalamus umgibt. Sie beherbergt afferente sowie efferente Fasern. Somit stellt die Radiatio Thalamica die wichtigste thalamocortikale sowie cortikothalamische Verbindung des ZNS dar. Sie wird in vier Teile unterteilt, welche als Pedunculi oder Stiele bezeichnet werden. Sie werden nach ihrer Position zum Thalamus benannt: Pedunculus anterior, posterior, superior und inferior. Der vordere Stiel zieht zum frontalen Hirn, der untere zum Temporallappen der hintere zum Okzipitallappen und der obere Stiel zum Parietallappen (11). Zwei Studien konnten Abweichungen in der FA, RD (18,32), sowie AD (32) im rechten vorderen Thalamusstiel zeigen. Diffusionsparameter in dieser Konstellation könnten ein Hinweis auf Unterbrechung des Axons sein. Zwei weitere Studien konnten Abweichungen der FA im rechten hinteren

Thalamusstiel ausmachen (41,44). Was bei diesen Ergebnissen auffällt ist, ist, dass hauptsächlich die Thalamustrahlung der rechten Hemisphäre betroffen ist.

Der Thalamus ist beträchtlich an Funktionen des Gedächtnisses und der Emotionen beteiligt. Darüber hinaus spielt er auch eine wichtige Rolle in der Motorik, Sensorik und Steuerung der Vigilanz. Ventrale Anteile des Thalamus sind mit dem limbischen System eng verbunden und an ihm beteiligt (6). Eine Dysregulation in den corticothalamischen Afferenzen, thalamocorticalen Efferenzen und den Efferenzen des Thalamus zum limbischen System, hätte eine Dysregulation der Emotionen und Affekte, aber vielleicht auch Dysregulation von Emotions- und Affektkontrolle zur Folge (58).

Die Fasern des vorderen Stiels verbinden doppeläufig den Ncl. dorsomedialis thalami mit dem präfrontalen Cortex. Dieser Kern soll eine wichtige Rolle für die Grundstimmung eines Menschen einnehmen (6). Aufgrund der Daten einiger Studien kann ein Zusammenhang zwischen anteriorer thalamischer Strahlung und Affekt des PatientInnen hergestellt werden. In einer DT-MRI-Studie konnte ein negativer Zusammenhang zwischen FA in diesem Bereich und Hamilton Depression Rating Score (HDRS) der PatientInnen hergestellt werden, was in diesem Fall bedeuten würde, dass eine niedrige FA in diesem Bereich mit höheren HDRS-Werten bei PatientInnen einher geht (44). Eine systematische Review verweist darauf, dass die vordere thalamische Strahlung ein Schlüsselement in einem defekten Belohnungsschaltkreis darstellt. Dabei wurden jedoch nur DTI-Studien mit depressiven PatientInnen ausgewertet (59). Auch wenn sich diese Studien mit Depression auseinandersetzen, passt diese Beobachtung auch zu den Symptomen der BAS.

6.1.6 Radiatio Optica

Fasern, welche vom Corpus geniculatum laterale des Thalamus zum visuellen Cortex des Okzipitallappens ziehen, werden als „Radiatio Optica“ oder einfacher als „Sehstrahlung“ bezeichnet. Das Corpus geniculatum laterale nimmt Fasern aus dem Tractus opticus auf, welche wiederum Fasern aus beiden Nn. optici, nämlich die Fasern der ipsilateralen Augenhälften der jeweiligen Hemisphäre aufnehmen. Die visuellen Informationen werden bereits dort, im Thalamus in den Laminae I-VI, verarbeitet und an den visuellen Cortex weitergegeben (11).

Zwei Studien haben hier abweichende Diffusionskontraste festgestellt. Die FA war nicht kleiner. Die Ergebnisse betreffen RD und MD. Ein Ergebnis besagt, dass die RD in einem

großen Cluster erhöht sei, durch welchen die rechte hintere Sehstrahlung neben Fasern anderer Züge ziehen würde (19). Das andere Ergebnis sagt aus, dass PatientInnen mit BAS in diesem Bereich höhere FA als ProbandInnen der KG aufwiesen. Die Studie weist ausdrücklich darauf hin, dass eine negative Korrelation zwischen der konsumierten Medikamentenmenge und der FA in der linken optischen Strahlung existieren würde. Dieser Effekt konnte außerdem nicht bei PatientInnen beobachtet werden, welche nicht mit Stimmungsstabilisatoren therapiert wurden. Es wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei den Stimmungsstabilisatoren nicht um Lithiumpräparate oder Antipsychotika, sondern um Natrium-Valproat gehandelt hat. Für Lithium ergaben sich laut dieser Studie keine Zusammenhänge in Bezug auf FA. Der Effekt wird damit erklärt, dass diese Stimmungsstabilisatoren imstande wären abnorm erhöhte FA bei PatientInnen zu senken und somit den Werten der KGs anzugleichen. Ein weiterer Zusammenhang bestand in der Stimmungslage der PatientInnen. So war die FA geringer bei PatientInnen, welche zum Zeitpunkt der Messung angegeben hatten, depressive Symptome zu haben. Bei euthymen PatientInnen hingegen war die FA größer. Dies wurde damit erklärt, dass depressive PatientInnen aufgrund ihrer depressiven Symptome in der Vergangenheit höhere Medikamentendosen konsumieren mussten (41).

6.1.7 Corona Radiata

Fasern zwischen Cortex und subkortikal gelegenen Gebieten werden Projektionsfasern genannt. Dabei handelt es sich sowohl um aufsteigende sowie absteigende Fasern. Sie verlaufen fächer- bzw. kranzförmig um die Capsula Interna angeordnet, weshalb sie als Strahlenkranz oder Corona radiata bezeichnet werden. Diese Fasern vereinigen sich in oder streuen aus der Capsula interna. Sie ziehen entweder von subkortikalen Kerngebieten zum Cortex oder von kortikalen Regionen zu subkortikalen Kernen (11).

Die zweite Studie gibt an, dass die FA in der oberen hinteren Corona radiata reduziert sei. Zusätzlich dazu sei auch die RD in der vorderen linken, bilateralen oberen und rechten hinteren Corona radiata erhöht. Hier zeigt sich wieder die Konstellation der kompletten Axonunterbrechung, jedoch ohne Axonverlust, mit niedrigerer FA und erhöhter RD für die rechte hintere Corona radiata. Erhöhte RD allein in den vielen Abschnitten der Corona radiata spricht für geringere Schäden an der Myelinscheide (19).

6.1.8 Capsula Interna

Die innere Kapsel besteht aus zwei Schenkeln – dem vorderen (Crus anterius) und hinteren (Crus posterius) Schenkel – und dem Kapselknie (Genu capsulae internaе). Der vordere Schenkel liegt zwischen dem Caudatum-Kopf, Pallidum und Putamen. Hier verlaufen die Fasern des vorderen Thalamusstiels und die frontopontine Bahn. Die frontopontine Bahn führt nur absteigende Fasern und zwar vom Frontalhirn zum Pons. Im vorderen Thalamusstiel verlaufen nur aufsteigende Fasern, die zum Frontalhirn ziehen (siehe oben). Der hintere Schenkel liegt zwischen Thalamus, Pallidum und Putamen. Durch diesen Schenkel verlaufen aufsteigende (hinterer Thalamusstiel, Hör- und Sehstrahlung), sowie absteigende Fasern (Tractus corticospinalis, Tractus corticopontinus). Das Kapselknie beinhaltet nur absteigende Fasern (Fibrae corticonucleares), welche somatotopisch angeordnet sind: obere Extremität, Rumpf, untere Extremität (11).

Ein Ergebnis zeigt kleinere FA-Werte im vorderen Kapselschenkel. Auch PatientInnen mit Schizophrenie dieser Studie wiesen im Vergleich zur KG ähnliche Veränderungen in diesem Bereich auf. Zwischen PatientInnen mit BAS und Schizophrenie bestand dabei kein signifikanter Unterschied in Hinsicht auf FA-Werte (47).

Das zweite Ergebnis zeigt, dass die FA im Bereich des hinteren Kapselschenkels bei PatientInnen mit BAS im Vergleich zur KG kleiner war (46).

6.1.9 Fornix

Die Ergebnisse einiger Studien zeigen, dass PatientInnen mit BAS, auch am Fornix krankheitsbedingte Veränderungen entwickeln.

Der Fornix ist eine bogenförmige Struktur, welche zum sogenannten Papez-Neuronenkreis, einem komplexen neuronalen Schaltkreis des limbischen Systems gezählt wird. Dies ist insofern wichtig, da dieser Kreis vom Neurologen James Papez als wichtiger Bestandteil in der Entstehung und Regulation von Emotionen angesehen wurde. Moderne Beobachtungen zeigen, dass der Papez-Kreis vor allem für Gedächtnisbildung verantwortlich ist und dessen Funktionen viel komplexer sind als bisher angenommen. Darüber hinaus ist er eine wichtige Faserverbindung des Archicortex. Er besteht aus den beiden Crura fornicis welche an der Unterfläche des Corpus callosum verlaufen und sich in der Commissura fornicis vereinigen und sich wieder weiter rostral als Columna fornicis aufteilen. In der Commissura fornicis

kreuzen die Fasern zur kontralateralen Seite des Gehirns. Der Großteil der Fasern entspringt aus dem Hippocampus und aus der Area entorhinalis. Ein geringer Anteil entspringt in den septalen Kernen und endet im Hippocampus. Es findet eine Unterscheidung zwischen einem präkommissuralen und postkommissuralen Fornix statt. Präkommissurale Fasern münden im Hypothalamus, Septum und der Regio praeoptica. Postkommissurale Fasern enden im Corpus mammillare, im Ncl. Anterior thalami und im Hypothalamus (11).

Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse lässt sich keine Grundtendenz in Hinsicht auf die Entwicklung der anatomischen Struktur im Zusammenhang mit der Störung erkennen. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl beide Seiten des Fornix, als auch jeder Abschnitt, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung, von der KG abweichende Werte des Diffusionsverhaltens zeigen. Es muss auch gesagt werden, dass die Ermittlung der Diffusionsparameter des Fornix problematisch sei, aufgrund seiner Nähe zum 3. Ventrikel (20), weshalb sich oft auf das Messen des Diffusionsverhaltens eines Clusters, der den Fornix miteinbezieht, beschränkt wird. Eine Studie berichtet von Differenzen zur KG für den gesamten Fornix in allen Diffusionsparametern. Dieselbe Studie gibt auch an, dass im Vergleich zur KG der Fornix ein signifikant vermindertes Volumen hätte (31). Eine Studie beschreibt Reduktion von FA im Bereich des Fornix und der Commissura anterior. Dies entspricht dem Bereich der beiden Columnae fornicis. Eine Studie berichtet von reduzierter FA in einem Cluster, der neben vielen anderen anatomischen Strukturen auch den Fornix beherbergt. Der Cluster entspricht der rechten Insula (18). Das letzte Ergebnis zeigt, dass PatientInnen mit BAS signifikante Reduktion der FA, sowie Erhöhung an Diffusion (alle Parameter) im linken sowie rechten Fornix aufwiesen (20). Somit lässt sich keine bestimmte Bahn des Fornix als allein pathologisch relevant isolieren. Gleichzeitig lässt sich sagen, dass die bei PatientInnen mit BAS entstandene Läsion am Fornix sehr schwer ausfällt.

Wenn nach einer pathologischen Entsprechung für den Fornix gesucht werden soll, so zeigt sich, dass diese Struktur weniger an Emotion, als vielmehr an der Bildung von Gedächtnis beteiligt ist. Einige Fallberichte mit isolierten Läsionen des Fornix stehen hauptsächlich mit Verschlechterung der Gedächtnisfunktion oder Amnesien in Verbindung (60).

6.1.10 Cerebellum

Das Kleinhirn übernimmt hauptsächlich motorische Funktionen und reguliert das Gleichgewichtsempfinden. Läsionen des Kleinhirns verursachen Koordinationsstörungen

und Ataxien. Neuere Vermutungen besagen, dass es am Entstehen psychiatrischer Krankheitsbilder beteiligt sein könnte. Neue Erkenntnisse bestätigen diese Vermutungen und zeigen, dass das Kleinhirn neben motorischen auch an kognitiven, sprachlichen, sozialen und emotionalen Funktionen teilhat (61).

Einige Studien zeigen, dass das Cerebellum bei PatientInnen mit BAS Unterschiede in FA (47), MD und GFA, sowie eine erhöhte PTO (18) aufweist. Das Ergebnis wird mit der möglichen Existenz eines fronto-striato-zerebellären Schaltkreises begründet, der an der Emotionsregulation beteiligt sein soll (47).

6.2 Zusammenfassende Betrachtung

Die Beobachtungen zeigen, dass die BAS progredient verläuft und bereits nach wenigen Jahren nach Diagnosestellung schwere Schäden an der weißen Substanz des Gehirns entstehen. Die Schäden betreffen vor allem Assoziationsfasern, was verminderte kognitive Leistungen der PatientInnen zur Folge hat. Die wichtigsten mentalen Bereiche sind dabei die visuell-räumliche Koordination (57), sozial situatives Denken und Handeln (54), sowie Verschlechterung einiger Gedächtnisfunktionen (31,50). Die Schädigung interhemisphärischer Fasern nimmt eine große Rolle bei der Entstehung vieler geistiger Krankheiten ein und verursacht meistens sehr schwerwiegende psychische Beschwerden, welche Krankheitsbildern wie Schizophrenie oder BAS mit psychotischen Symptomatik entsprechen würden (62). Ebenso schwere Symptome, die vor allem gut in den Symptomkomplex der BAS passen, werden durch die Schädigung des rechten oberen Längsbandes verursacht. Klinischen Berichten zufolge entwickeln Patienten mit besagter Läsion der Manie ähnliche Zustände (57).

Ein weiterer wichtiger Bereich ist die weiße Substanz des Frontallappens. Hier befinden sich zum einen die bereits erwähnten Assoziationsfasern, zum anderen Afferenzen sowie auch Efferenzen der untergeordneten Bereiche des Gehirns. Dazu gesellen sich Fasern aus dem Thalamus, den Basalganglien und dem limbischen System. Diese drei Zentren sind stark an Funktionen des Affekts und Emotion beteiligt. Durch Beeinträchtigung dieser Fasern kommt es zur Dysregulation vieler Bereiche. Symptome wie Aggression, Gereiztheit, Beschleunigung, geringes Schlafbedürfnis und sexuelle Enthemmung könnten mit dem Abbau der weißen Substanz dieses Bereichs in Verbindung gebracht werden. Als klarstes

Erklärungsmodell sei die Schädigung des FU, welche verminderte hemmende Einflüsse auf die Amygdala bewirken soll, genannt (53).

Der nächste wichtige Bereich ist das Archipallium und seine dazugehörigen Fasern: Cingulum und Fornix. Es wurde berichtet, dass PatientInnen mit BAS wesentlich schlechter bei verbalen Gedächtnistests abschneiden würden (51). Durch Schäden in diesem Bereich könnten Fehlfunktionen des verbalen Gedächtnisses erklärt werden. Diese Beeinträchtigung war bis dahin bei PatientInnen mit BAS nicht offensichtlich erkennbar.

Sehr wichtig ist die Beobachtung, dass vor allem die Krankheitsdauer (geringes Alter bei erster Episode und höheres Alter der erkrankten Person) mit der Schwere der Schäden positiv zusammenhängt(40). Korrelationsanalysen zwischen der Schwere der Beeinträchtigung der weißen Substanz und der Anzahl der Episoden zeigten, dass die Anzahl der Episoden keinen Einfluss auf die weiße Substanz hätte (45).

6.2.1 Diffusionskontraste und Krankheit

Abnorm veränderte Diffusionsparameter weißer Substanz, mit Werten signifikant unter und über dem Durchschnitt der Werte der KGs, sind ein sicheres Zeichen von Krankheit (im Sinne der WHO). Reduktion der FA, Vergrößerung von RD und MD bedeutet vor allem schlechtere Leitfähigkeit der Axone, da zum einen Flüssigkeit und darin gelöste Ionen erschwert durch das Axon befördert werden kann, und zum anderen Flüssigkeit mitsamt Ionen nicht in physiologischer Richtung fließt, also nicht dem Verlauf des Axons folgt und über seine Barrieren hinaus streut. Konkret bedeutet es langsamere oder, im schlimmsten Fall, komplett unterbrochene Signalübertragung einer Nervenzelle. Solche Befunde entsprechen auch dem Bild von demyelinisierenden Nervenerkrankungen. Tatsächlich wird bei Vergrößerung von RD und MD größerer Freiraum zwischen Nervenfasern angenommen und es könnte als logische Konsequenz von Demyelinisierungsprozessen verstanden werden (20). Auch Alterung und im größeren Maße Demenz verursachen abnorme DTI-Befunde des ZNS. Dies soll zeigen, dass Diffusionsparameter wandelbar und deren Veränderungen bis zu einem gewissen Grad normal für den Menschen sind, wie es beispielsweise Degeneration der weißen Substanz im Verlauf des Alterungsprozesses ist (63).

Die Befundkonstellationen von PatientInnen mit BAS vermitteln das Bild einer schweren Erkrankung. In manchen Bereichen des Gehirns zeigen sich Verminderung von FA und AD mit zusätzlich erhöhter MD und RD, was einer totalen Unterbrechung des Axons oder

Axonverlust entsprechen würde. Durch Alterung potenzieren sich die Effekte auf die weiße Substanz sogar. Ein weiterer erschwerender Einflussfaktor auf die Diffusion ist der Alkohol- und Drogenabusus. Alkohol wird eine neurotoxische Wirkung zugeschrieben, welche sogar Demenz und Hirnatrophie bewirken kann. Es wird angegeben, dass die FA, RD und MD Differenzen zwischen PatientInnen mit zusätzlichem Substanzmissbrauch größer ausfielen als bei PatientInnen ohne Substanzabusus (32,41).

Es kann mittels DTI allein nicht bestimmt werden, welche Prozesse in diesen Bereichen stattfinden, so dass Raum für Spekulationen offen bleibt. Es gibt theoretische Ansätze wie Neuroinflammation (autoimmun oder toxisch vermittelt) oder Degeneration wegen geringerer Durchblutung. Da die Frage nach den konkreten Ursachen noch nicht geklärt ist, wird bereits in der Gegenwart weitere Forschungsarbeit zu diesem Thema betrieben.

Traumatische Ereignisse stellen einen Risikofaktor für pathologische Vorgänge des ZNS aus und spielen somit in der Pathogenese der BAS ebenfalls eine wichtige Rolle.

6.2.2 ZNS und Medikamente

Medikamente üben einen großen Einfluss auf den Zustand der weißen Substanz von PatientInnen aus. PatientInnen unter adäquater Therapie haben manchmal sogar keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Probanden in der FA, MD, RD und AD. Oftmals wird berichtet, dass auch „euthyme“ PatientInnen weniger starke Abweichungen der Diffusionsparameter im Vergleich zu gesunden Probanden gezeigt hätten (35). „Euthym“ bedeutet in diesem Fall, dass bei PatientInnen mittels Fragebögen möglichst wenig Punkte auf Symptomskalen für Depression oder Manie ermittelt wurden (18). Dieser gemütsneutrale ausgeglichene Zustand ist mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auf eine Therapie mit stimmungsstabilisierenden Medikamenten wie Lithium, aber auch antipsychotisch und antidepressiv wirkenden Mitteln, zurückzuführen. Diese Medikamente hätten bewirkt, dass FA-, RD-, MD- und AD-Werte bei PatientInnen sich nicht signifikant von den Werten gesunder Probanden unterscheiden. Eine Studie lieferte jedoch Korrelationsanalysen, welche zeigten, dass Medikamente dort keine signifikanten Unterschiede zu unbehandelten PatientInnen verursacht hätten. Mit Lithium behandelte PatientInnen hatten ähnliche Differenzen in den Werten der Diffusion als PatientInnen ohne Lithiumtherapie. Die untersuchten Gebiete umfassten GCC, CCC und SCC, FLS, Radiatio thalamica inkl. optischer Strahlung (19). Auch andere Studien behaupten, dass Lithium keine

Effekte auf Diffusionsparameter von PatientInnen hätte (20,41). Es existiert jedoch eine TBSS basierte Studie an euthymen PatientInnen und gesunden Probanden, welche auch die PatientInnen in Lithiumkonsumenten und Nichtlithiumkonsumenten unterteilte und mit der KG verglich und berichtet, dass Lithium bei PatientInnen einen positiven Effekt auf FA und negativen Effekt auf RD hätte (64). Ähnliche Aussagen existieren zu anderen Stimmungsstabilisatoren oder Antipsychotika. Aus diesem Grund konnte nicht ausreichend genug geklärt werden, welche Medikamente für den neuroprotektiven Effekt auf weiße und graue Substanz verantwortlich seien.

Wie oben berichtet, spielt eine adäquate Therapie eine wichtige Rolle für die Schwere der Veränderungen am ZNS, sowie auch die Schwere von psychischen Symptomen. Dies könnte mit einer potentiell neuroprotektiven Wirkung der verabreichten Substanzen zusammenhängen. Hinweise dafür sind einfach größere Volumina sowohl von grauer als auch weißer Substanz bei PatientInnen mit BAS unter Medikation im Vergleich zu ihren MitpatientInnen ohne medikamentöse Therapie.

Der Fragestellung, welche Medikation neuroprotektive Effekte haben soll, widmete sich eine Voxel-basierte MR-Studie. Sie verglich die Volumina der grauen und weißen Substanz von PatientInnen mit BAS, die ihre erste manische Episode hatten mit einer KG. PatientInnen mit BAS wurden zusätzlich je nach ihrer Therapie in eine Lithium- und eine Quetiapin-Gruppe eingeteilt. Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass Lithium einen größeren neuroprotektiven Effekt als Quetiapin hätte (65). Die meisten volumetrischen Studien sind sich einig, dass Lithium das Volumen der grauen Substanz positiv beeinflussen würde. Es wurde sogar davon berichtet, dass es proliferativ auf die graue Substanz wirken soll.

Sehr ungewöhnlich waren die Beobachtungen von Faserzügen mit vergrößerter FA und reduzierter RD und MD in vereinzelt Arealen, in dieser Konstellation möglicherweise ein Hinweis auf dichtere Myelinhüllen und dichter gepackte Fasern, was eher eine Ausnahme bei der BAS sowie bei anderen Geisteskrankheiten und Krankheiten des ZNS darstellt. Auch dieser Effekt schien durch adäquate Therapie mit Phasenprophylaktika (Valproinsäure) fast gänzlich umkehrbar zu sein, so dass die FA verkleinert und MD und RD angehoben und der ermittelten Norm des gesunden Testpersonenkollektivs angeglichen wurden (41).

Als weiterer Faktor für die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie wird angenommen, dass der Affekt von PatientInnen ausschlaggebend für die ermittelten Diffusionswerte sei.

Häufig konnte gezeigt werden wie sich das Vorhandensein akuter depressiver Symptome verändernd auf die Diffusionswerte von depressiven sowie PatientInnen mit BAS ausgewirkt hat. Einige Studien geben einen negativen Zusammenhang zwischen HDR-Scores, allgemeinen depressiven Symptomen und FA von PatientInnen an (44,66). Das verleitet zu der Annahme, dass die durch medikamentöse Therapie bewirkte Normalisierung abnormer Diffusionswerte die durch Medikamente bewirkte neutral ausgeglichene Gemütsverfassung der PatientInnen zum Zeitpunkt der Messungen zu erklären sei. Es gibt Studien, die während ihrer Versuche Vergleiche zwischen remittierten oder euthymen PatientInnen und PatientInnen mit gegenwärtigen depressiven oder manischen Symptomen zogen. Eine Studie stellte fest, dass euthyme PatientInnen keinerlei signifikante Differenzen zur gesunden KG lieferten (19). Einige andere Studien zeigen, dass ein euthymer Zustand eine Anhebung von FA bei PatientInnen zum Zeitpunkt der Messung im Vergleich zu gegenwärtig symptomatischen PatientInnen mit vor allem depressiven Symptomen bewirken würde (19,43,67). Dadurch wird sichtbar, dass die Auswirkungen der Erkrankung auch durch adäquat durchgeführte Therapie und bei subjektiv relativ beschwerdefreien PatientInnen nicht völlig reversibel seien. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, dass die BAS eine ernsthafte Erkrankung mit schwerwiegendem Verlauf und Ausgang darstellt.

6.2.3 Hypothesen der Pathogenese

Die neuen Erkenntnisse zeigen wie tiefgreifend die BAS auf das ZNS von PatientInnen wirkt. Gleichzeitig wird sichtbar, dass die biologische Komponente eine wichtige Rolle im Verlauf der Erkrankung einnimmt. Die Ursache für die Erkrankung kann jedoch nicht mit Diffusionsbildgebung allein ermittelt werden. Somit ergibt sich Raum für Überlegungen nach den Ursachen der Erkrankung. Es ergeben sich mehrere Erklärungsansätze.

6.2.3.1 Rein biologisch begründbare Entstehungshypothese

Der erste Hinweis auf eine genetisch bedingte und damit rein biologische Ursache ergibt sich aus der familiären Häufung der BAS. Defizite seien bei Geschwistern auch stärker ausgeprägt als bei Halbgeschwistern und es bestand ein erhöhtes Risiko für Schizophrenie, auch bei Verwandten, welche durch andere Familien adoptiert wurden (68). Das bezeugt eine mögliche Verwandtschaft zu Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, denen häufig eine genetische Ursache zugeschrieben wird und eine starke biologische Komponente

als gesichert gilt (durch die beobachteten schweren Auswirkungen auf das ZNS). Diese Beobachtungen sprechen sehr stark für eine genetische Komponente beider Erkrankungen.

Mögliche Entstehungsmechanismen könnten dabei durch inflammatorische Vorgänge erklärt sein. Diese könnten dabei autotoxisch, immunvermittelt, genetisch oder durch Änderungen des Metabolismus und Energiehaushalts auf zellulärer Ebene bedingt sein (18). Diese Aussage wird von einigen Studien gestützt, welche im Anschluss besprochen werden.

In einer postmortalen Untersuchung am Gewebe des frontalen Cortex wurde festgestellt, dass die Proben von PatientInnen mit BAS erhöhte Mengen an Markern von Astrozyten- und Mikroglia-Aktivierung aufwiesen. Die Mengen von mRNA und Proteinen der Gewebeproben zeigten höheres Vorhandensein von chronisch exzitotoxischem und neuroinflammatorischem Geschehen. Die Ursache der Exzitotoxizität liege dabei am NMDA-Rezeptor und seinem Liganden Glutamat (69). Eine Review mit dem Fokus auf magnetische Resonanz Spektroskopie (MRS) von PatientInnen mit BAS besagt, dass der BAS auch eine mitochondriale Dysfunktion zugrunde liegen könnte. Es wurde ermittelt, dass bei PatientInnen mit BAS die Konzentrationen von N-Acetyl-Aspartat (NAA), Glutamat/Glutamin (Glx), Cholin, Laktat und intrazellulärer Ph (Phi) (Ph niedriger bei PatientInnen), im Vergleich zu gesunden Probanden verändert seien. Dabei wäre das NAA niedriger und als Zeichen mitochondrialer Fehlfunktion gedeutet. Glx wären dabei erhöht und wurden als mögliche Ursache erhöhten Energiebedarfs von Zellen angegeben, infolge welcher es zu einer metabolischen Dysbalance und einer Verschiebung von oxidativer zu glykolytischer Stoffwechsellage und schließlich zur Verschlechterung mitochondrialer Tätigkeit kommen sollte. Es wurde angemerkt, dass ähnliche Werte sonst bei hypoxischen Zuständen zerebralen Gewebes beobachtet worden wären (70).

Untersuchungen des zerebralen Blutflusses mittels MRI zeigen, dass PatientInnengruppen mit BAS, sowie viele andere psychiatrische PatientInnengruppen, isolierte Durchblutungsstörungen bestimmter Areale zeigen würden. Aus einer Review geht hervor, dass im Falle der BAS vor allem frontale, temporale und parietale Cortexareale, sowie ACC und Cerebellum betroffen wären. Die Autoren dieser Review gingen sogar so weit, die BAS als vaskuläre Erkrankung einzustufen (71). Jene zerebralen vaskulären Dysbalancen könnten die Quelle der oben erwähnten mitochondrialen Dysfunktion von Neuronen zum einen, und der stetigen Atrophie des Nervenscheidengewebes zum anderen sein.

Es existieren weitere biologische Faktoren, die aber in dieser Arbeit nicht mehr besprochen werden sollen.

6.2.3.2 Rein psychogenes (nicht genetisches) Entstehungsmodell und Neuroplastizität

Dieses Erklärungsmodell stützt sich zum Teil auf die Überlegungen der psychologischen Schule des Behaviorismus, welche sich wiederum auf die Entdeckung des bedingten Reflexes durch I. P. Pawlow, sowie auf den durch denselben begründete Lerntheorie der klassischen Konditionierung stützt. Seine Beobachtung hat gezeigt, dass äußere Reize unwillkürlich steuerbare Reaktionen, wie in seinem berühmtesten Beispiel, der Speichelfluss des Hundes, auslösen können. Die behavioristische Schule erklärt psychische Störungen als in der Kindheit durch Konditionierung erworbenes fehlerhaftes Verhalten (72). Da erworbenes Verhalten als hochkomplexe rein biologische Funktion aus Reizen und Antworten im ZNS kodiert und gespeichert wird, sollte sie sich auch als individuelle Prägung am ZNS und ihren Schaltkreisen nachweisbar abzeichnen können. Auf diese Weise könnte sich das Gehirn eines Individuums entgegen seinen genetischen Veranlagungen entwickeln.

Diese These kann mit dem Phänomen der Neuroplastizität gestützt werden. Das Konzept der Neuroplastizität besagt, dass das ZNS kein statisches Konstrukt, sondern im zeitlichen Verlauf wandelbar sei. Der Vorgang der Neuroplastizität wird durch Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression an Synapsen begründet. Die Stärkung einer synaptischen Verbindung soll von der Häufigkeit des Signals, sowie der Signalintensität an jener Synapse abhängig sein. Häufige und starke Signale sollen demnach zur Stärkung und längeres Ausbleiben des Signals zur Schwächung der synaptischen Verbindung beitragen. Auf diesem verhältnismäßig einfachen Prinzip sollen Vorgänge wie Reifung des ZNS, Lernen und Aufbau neuronaler Schaltkreise beruhen (73). Im Lebenswandel verändern sich die Möglichkeiten zur Plastizität. Im Kindheitsalter ist das ZNS zwar angelegt, jedoch noch nicht entwickelt und ausgereift. Reize und Erfahrungen würden dem ZNS jedoch mit zunehmendem Alter eine bestimmte Form geben. Diese sei von den jeweiligen Erfahrungen des Individuums abhängig. Eine Beeinträchtigung eines Sinnesorgans könnte beispielsweise zur mangelhaften Entwicklung des jeweiligen Sinneszentrums beitragen. In dieser Zeit soll es auch leichter sein sich mentale Fähigkeiten anzueignen. Solcher Zeitraum wird als „kritisches Fenster“ bezeichnet. Die Schließung des „kritischen Fensters“ soll mittels zunehmende Myelinisierung von Neuronen erfolgen (74).

Negative Erfahrungen und traumatische Erlebnisse sollten deshalb imstande sein, einen Menschen innerhalb jenes „kritischen Fensters“, also in den Jahren kindlicher und jugendlicher Entwicklung, zu prägen und diese Prägung sollte imstande sein, nach Schließung des „kritischen Fensters“ dem Individuum dauerhaft zuteilzuwerden und dadurch zum Entstehen einer psychischen Störung beizutragen. Diese These kann durch Ergebnisse einer Studie bestätigt werden, welche behauptet, einen Zusammenhang zwischen körperlicher Vernachlässigung in der Kindheit und pathologischen Werten der FA jedoch nicht MD gefunden zu haben (75).

6.2.3.3 Gemischtes Modell aus angeborenen Defiziten, ungünstigen Umständen und zusätzlich misslungener psychischer Integration

Die Zusammensetzung dieses Modells wäre ein mit oben genannten Defekten ausgestattetes ZNS, individuell vorhandenen widrigen Umständen, verbunden mit subjektiv als beträchtlich empfundener Belastung und einem Mangel an erlernten Bewältigungsstrategien.

Die beste Entsprechung dieses Modells wäre das „biopsychosoziale Krankheitsmodell“, weil Einflussfaktoren auf jeweils drei Ebenen (körperliche, seelische und soziale Ebene) berücksichtigt wären.

6.2.4 Schlussfolgerung

Die DTI basierenden Studien an der weißen Substanz decken einen weiteren Bereich bei der Erforschung der BAS ab und bringen neue Erkenntnisse in Bezug auf die Dynamik der Erkrankung sowie den Einfluss von Medikamenten auf den Verlauf der Erkrankung und den nicht zu unterschätzenden psychischen Einflussfaktor. Dank der neuen Erkenntnisse könnten möglicherweise neue Therapiekonzepte mit gezielten Aufgaben zur Entwicklung von besserem Selbstverständnis, Kooperation, Einsicht und Selbstkontrolle entwickelt werden. Ein weiteres Plus ergibt sich in Bezug auf medikamentöse Therapie: Es konnte vielmals gezeigt werden, dass Psychopharmaka einige erwünschte Wirkungen im ZNS entfalten. Dieser Umstand sollte ausreichend sein, um immer noch vorhandene Skeptiker von der Wirksamkeit von Medikamenten im psychiatrischen Bereich zu überzeugen.

7 Abbildungsreferenzen

1. Abbildung 1: Bildquelle: [Human brain frontal \(coronal\) section.JPG](#) von John A Beal, PhD Dep't. of Cellular Biology & Anatomy, Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport; lizenziert durch Creative Commons Attribution 2.5 licence (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/deed.en>) 9
2. Abbildung 2 Bildquelle: [Cerebellum histology.jpg](#) von [Juoj8~commonswiki](#); lizenziert durch Creative Commons Attribution 3.0 Unported Lizenz (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>) 10
3. Abbildung 3 Bildquelle: [NP mikrocyte GFAP.jpg](#) von [Jensflorian](#); lizenziert durch [Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International](#) (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.en>) 11
4. Abbildung 4 Bildquelle: [Neuron with oligodendrocyte and myelin sheath.svg](#) von [LadyofHats](#) 12
5. Abbildung 5 Bildquelle: [Neuron.jpg](#) von [Interiot~commonswiki](#); lizenziert durch [Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported](#) (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>) 13
6. Abbildung 6 Bildquelle: [Minute structure of the cerebral cortex.jpg](#) aus Encyclopedia Britannica 1911 EB, Vol. 4, Page 400 14
7. Abbildung 7 Bildquelle: [Vertebrate-brain-regions.png](#) von [Looie496](#); "The Anatomy of the Nervous System: From the Standpoint of Development and Function", by SW Ranson, publisher WB Saunders, 1920 17
8. Abbildung 8 Bildquelle: [Evolution of the prefrontal cortex.jpg](#) von [lecerveau.mcgill.ca](#); http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_05/a_05_cr/a_05_cr_her/a_05_cr_her_1a.jpg; lizenziert durch [Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported](#) Lizenz (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>) 18
9. Abbildung 9 Bildquelle: [Human brain longitudinal fissure.png](#) Bild zählt zu Gemeinfreiheit und unterliegt keinem Urheberrecht 19

10. Abbildung 10 Bildquelle: [Gehirn, lateral - Hauptsulei beschriftet.svg](#) von [NEUROtiker](#); lizenziert nach der [Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported](#) Lizenz (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>)..... 19

11. Abbildung 11 Bildquelle: [Diseases_of_the_nervous_system_\(1910\)_ \(14749919176\).jpg](#) aus "Diseases of the nervous system" von Archibald Church 1910; kein Urheberrechtsschutz bekannt 20

12. Abbildung 12 Bildquelle: [Gray726-Brodman.svg](#); Bild zählt zu Gemeinfreiheit und unterliegt keinem Urheberrecht 23

13. Abbildung 13 Bildquelle: [Gray727-Brodman.png](#); Bild zählt zu Gemeinfreiheit und unterliegt keinem Urheberrecht 23

14. Abbildung 14 Bildquelle: [Blausen_0614_LimbicSystem.png](#) von Blausen.com staff (2014). "[Medical gallery of Blausen Medical 2014](#). *WikiJournal of Medicine* **1** (2); lizenziert durch die [Creative Commons Attribution 3.0 Unported](#) Lizenz (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.en>) 26

15. Abbildung 15 Bildquelle: [Anatomie-Basalganglien-A.jpg](#) von [User:Bascon](#); durch Autor zu Gemeinfreiheit erklärt und unterliegt keinem Urheberrecht.....29

16. Abbildung16 Bildquelle: [Spinecho.png](#) von Francesco Santini; lizenziert durch die [Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported](#) Lizenz (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>)31

8 Referenzen

- (1) Rothenhäusler H, Täschner K. Kompendium Praktische Psychiatrie 2. Auflage. ; 2013.
- (2) World HO. ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems / World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2004.
- (3) American Psychiatric Association., American Psychiatric Association., Task Force on DSM-IV.,. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- (4) DGBS e.V. und DGPPN e.V. DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. 2012.
- (5) Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Prim. DDR. Christine Butterfield-Meissl, et al. Bipolare Störungen Medikamentöse Therapie ÖGPB, Konsensus Statement – State of the art 2013. 2013.
- (6) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 18. Auflage ed.; 2009.
- (7) Lüllmann-Rauch R. Histologie. 3. Auflage ed.: Thieme Verlag; 2009.
- (8) Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie. 8. Auflage ed.: Thieme Verlag; 2012.
- (9) Naumann RK, Ondracek JM, Reiter S, Shein-Idelson M, Tosches MA, Yamawaki TM, et al. The reptilian brain. *Current Biology* 2015 04/20;25(8):R317-R321.
- (10) Buckner RL, Krienen FM. The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 2013 12/01; 2018/06;17(12):648-665.
- (11) Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. Atlas der Anatomie - Band 3 (Nervensystem und Sinnesorgane). 3. Auflage ed.: Thieme; 1979.
- (12) Hahn EL. Spin Echoes. *Physical Review* 1950 November 15, 1950;80(4).
- (13) Brown M, Semelka R. MRI: Basic Principles and Applications, Third Edition. ; 2005.
- (14) Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. How does MRI work? 2. Auflage ed.: Springer; 2006.
- (15) O'Donnell LJ, Westin C-. An introduction to diffusion tensor image analysis. - *Neurosurgery clinics of North America* (- 2):- 185.
- (16) Baert AL, Reiser MF, Hricak H, Knauth M. Diffusion-Weighted MR Imaging Applications in the Body. 1. Auflage ed.: Springer; 2010.

- (17) <http://mriquestions.com/diffusion-tensor.html>. Available at: <http://mriquestions.com/diffusion-tensor.html>.
- (18) Canales-Rodríguez EJ, Pomarol-Clotet E, Radua J, Sarró S, Alonso-Lana S, Del Mar Bonnín C, et al. Structural Abnormalities in Bipolar Euthymia: A Multicontrast Molecular Diffusion Imaging Study. *Biological Psychiatry* 2014 1 August 2014;76(3):239-248.
- (19) Benedetti F, Yeh P, Bellani M, Radaelli D, Nicoletti MA, Poletti S, et al. Disruption of White Matter Integrity in Bipolar Depression as a Possible Structural Marker of Illness. *Biological Psychiatry* 2011 15 February 2011;69(4):309-317.
- (20) Emsell L, Leemans A, Langan C, Van Hecke W, Barker GJ, McCarthy P, et al. Limbic and Callosal White Matter Changes in Euthymic Bipolar I Disorder: An Advanced Diffusion Magnetic Resonance Imaging Tractography Study. *Biological Psychiatry* 2013 15 January 2013;73(2):194-201.
- (21) Jones DK. *Diffusion MRI Theory, Methods and Applications*. ; 2010.
- (22) Kei YAMADA, Koji SAKAI, Kentaro AKAZAWA, Sachiko YUEN, Tsunehiko NISHIMURA. MR Tractography: A Review of Its Clinical Applications. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 2009 December 25, 2009;Volume 8(Issue 4):165-174.
- (23) Behrens T.E.J., Woolrich M.W., Jenkinson M., Johansen-Berg H., Nunes R.G., Clare S., et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* 2003 11/01; 2018/07;50(5):1077-1088.
- (24) Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage* 2007 1 January 2007;34(1):144-155.
- (25) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 2000 June 2000;11(6):805-821.
- (26) Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *NeuroImage* 2005 June 2005;26(2):546-554.
- (27) Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 2006 15 July 2006;31(4):1487-1505.
- (28) Edden RA, Jones DK. Spatial and Orientational Heterogeneity in the Statistical Sensitivity of Skeleton-Based Analyses of Diffusion Tensor MR Imaging Data. *J Neurosci Methods* 2011 07/30;201(1):213-219.
- (29) Bach M, Laun FB, Leemans A, Tax CMW, Biessels GJ, Stieltjes B, et al. Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *NeuroImage* 2014 15 October 2014;100:358-369.

- (30) Lilja Y, Gustafsson O, Ljungberg M, Nilsson D, Starck G. Impact of region-of-interest method on quantitative analysis of DTI data in the optic tracts. *BMC Medical Imaging* 2016 06/14;16:42.
- (31) Oertel-Knöchel Viola, Britta R, Richard F, Annika K, Knöchel Christian, David P, et al. Episodic memory impairments in bipolar disorder are associated with functional and structural brain changes. *Bipolar Disord* 2014 12/01; 2018/05;16(8):830-845.
- (32) Torgerson CM, Irimia A, Leow AD, et al. - DTI Tractography and White Matter Fiber Tract Characteristics in Euthymic Bipolar I Patients and Healthy Control Subjects. - *Brain imaging and behavior* (- 2):- 129.
- (33) Starr MA. *Organic nervous Diseases*. New York: Lea Brothers & Co.; 1903.
- (34) Wang F, Kalmar JH, Edmiston E, Chepenik LG, Bhagwagar Z, Spencer L, et al. Abnormal Corpus Callosum Integrity in Bipolar Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Biological Psychiatry* 2008 15 October 2008;64(8):730-733.
- (35) Oertel-Knöchel V, Reinke B, Alves G, Jurcoane A, Wenzler S, Prvulovic D, et al. Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 2014 February 2014;155:223-233.
- (36) Sarrazin, S., Poupon C., Linke J., et. al. A multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar i disorder: Psychotic features and interhemispheric connectivity. *JAMA Psychiatry* 2014;4(71):388-396-396.
- (37) Frazier Jean A, Breeze Janis L, George P, Kennedy David N, Hodge Steven M, Moore Constance M, et al. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007 12/01; 2018/05;9(8):799-809.
- (38) Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, et al. Diffusion Tensor Imaging Study of White Matter Fiber Tracts in Pediatric Bipolar Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 2009 1 April 2009;65(7):586-593.
- (39) Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Qiu M, et al. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. *British Journal of Psychiatry* 2008;193(2):126-129.
- (40) Zanetti MV, Jackowski MP, Versace A, Almeida JRC, Hassel S, Duran F, et al. State-dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009 09/01;259(6):316-328.
- (41) Versace A, Almeida JRC, Hassel S, Walsh ND, Novelli M, Klein CR, et al. Elevated Left and Reduced Right Orbitomedial Prefrontal Fractional Anisotropy in Adults With Bipolar Disorder Revealed by Tract-Based Spatial Statistics. *Arch Gen Psychiatry* 2008 09;65(9):1041-1052.
- (42) Ambrosi E, Rossi-Espagnet MC, Kotzalidis GD, Comparelli A, Del Casale A, Carducci F, et al. Structural brain alterations in bipolar disorder II: A combined voxel-based

morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) study. *Journal of Affective Disorders* 2013 5 September 2013;150(2):610-615.

(43) McIntosh AM, Maniega SM, Lymer GKS, McKirdy J, Hall J, Sussmann JED, et al. White Matter Tractography in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2008 15 December 2008;64(12):1088-1092.

(44) Sussmann Jessica E, Lymer G Katherine S, James M, Moorhead T William J, Maniega SM, Dominic J, et al. White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disord* 2009 02/01; 2018/05;11(1):11-18.

(45) Leow A, Ajilore O, Zhan L, Arienzo D, GadElkarim J, Zhang A, et al. Impaired Inter-Hemispheric Integration in Bipolar Disorder Revealed with Brain Network Analyses. *Biological Psychiatry* 2013 15 January 2013;73(2):183-193.

(46) Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Baldini-Rossi N, Schnur DB, LiCalzi EM, et al. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biological Psychiatry* 2005 1 April 2005;57(7):733-742.

(47) Mahon K, Wu J, Malhotra AK, Burdick KE, DeRosse P, Ardekani BA, et al. A Voxel-Based Diffusion Tensor Imaging Study of White Matter in Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2009 01/14;34(6):1590-1600.

(48) Brower MC, Price BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001 12/01;71(6):720.

(49) Jones DK, Christiansen KF, Chapman RJ, Aggleton JP. Distinct subdivisions of the cingulum bundle revealed by diffusion MRI fibre tracking: Implications for neuropsychological investigations. *Neuropsychologia* 2013 January 2013;51(1):67-78.

(50) Ezzati A, Katz MJ, Lipton ML, Zimmerman ME, Lipton RB. Hippocampal volume and cingulum bundle fractional anisotropy are independently associated with verbal memory in older adults. *Brain imaging and behavior* 2016 09;10(3):652-659.

(51) Poletti S, Bollettini I, Mazza E, Locatelli C, Radaelli D, Vai B, et al. Cognitive performances associate with measures of white matter integrity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015 03/15; 2018/05;174:342-352.

(52) Fernandes CPD, Christoforou A, Giddaluru S, Ersland KM, Djurovic S, Mattheisen M, et al. A Genetic Deconstruction of Neurocognitive Traits in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *PLoS ONE* 2013 10/08;8(12):e81052.

(53) Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EE, et al. Functional and Structural Connectivity Between the Perigenual Anterior Cingulate and Amygdala in Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* 2009 1 September 2009;66(5):516-521.

- (54) Walter H, Adenzato M, Ciaramidaro A, Enrici I, Pia L, Bara BG. Understanding Intentions in Social Interaction: The Role of the Anterior Paracingulate Cortex. *J Cogn Neurosci* 2004 12/01; 2018/05;16(10):1854-1863.
- (55) Petrides M, Pandya DN. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1984 09/01; 2018/10;228(1):105-116.
- (56) Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness J, Verne S., et al. Segmentation of Subcomponents within the Superior Longitudinal Fascicle in Humans: A Quantitative, In Vivo, DT-MRI Study. *Cerebral Cortex* 2005 06/01;15(6):854-869.
- (57) Nakajima R, Kinoshita M, Miyashita K, Okita H, Genda R, Yahata T, et al. Damage of the right dorsal superior longitudinal fascicle by awake surgery for glioma causes persistent visuospatial dysfunction. *Scientific Reports* 2017 11/27;7:17158.
- (58) Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 2003 1 September 2003;54(5):515-528.
- (59) Bracht T, Linden D, Keedwell P. A review of white matter microstructure alterations of pathways of the reward circuit in depression. *Journal of Affective Disorders* 2015 15 November 2015;187:45-53.
- (60) Oishi K, Lyketsos CG. Editorial: Alzheimer's Disease and the Fornix. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2016 06/10;8:149.
- (61) Guell X, Gabrieli JDE, Schmahmann JD. Triple representation of language, working memory, social and emotion processing in the cerebellum: convergent evidence from task and seed-based resting-state fMRI analyses in a single large cohort. *NeuroImage* 2018 15 May 2018;172:437-449.
- (62) Francis AN, Mothi SS, Mathew IT, Tandon N, Clementz B, Pearlson GD, et al. Callosal Abnormalities Across the Psychosis Dimension: Bipolar Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes. *Biol Psychiatry* 2016 10/15;80(8):627-635.
- (63) Kochunov P, Glahn DC, Lancaster J, Thompson PM, Kochunov V, Rogers B, et al. Fractional anisotropy of cerebral white matter and thickness of cortical gray matter across the lifespan. *NeuroImage* 2011 1 September 2011;58(1):41-49.
- (64) Haarman BCM, Riemersma – Van der Lek, Rixt F., Burger H, de Groot JC, Drexhage HA, Nolen WA, et al. Diffusion tensor imaging in euthymic bipolar disorder – A tract-based spatial statistics study. *Journal of Affective Disorders* 2016 October 2016;203:281-291.
- (65) Berk M, Dandash O, Daglas R, Cotton SM, Allott K, Fornito A, et al. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. *Translational Psychiatry* 2016 11/27;7(1):e1011.

- (66) Yang X, Wang Y, Wang D, Tian K, Cheung EFC, Xie G, et al. White matter microstructural abnormalities and their association with anticipatory anhedonia in depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2017 06/30; 2018/05;264:29-34.
- (67) Wessa Michèle, Josselin H, Marion L, Sandra C, Cyril P, Martinot Jean-Luc, et al. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2009 08/01; 2018/05;11(5):504-514.
- (68) Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet (London, England)* 2009 01/17;373(9659):234; 10.1016/S0140-6736(09)60072-6; 239.
- (69) Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry* 2009 06/02;15:384.
- (70) Stork C, Renshaw PF. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry* 2005 07/12;10:900.
- (71) Toma S, MacIntosh BJ, Swardfager W, Goldstein BI. Cerebral blood flow in bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 2018 1 December 2018;241:505-513.
- (72) Kriz J. *Grundkonzepte der Psychotherapie*. 5th ed.: Beltz PVU; 2001.
- (73) Feldman DE. The spike-timing dependence of plasticity. *Neuron* 2012 08/23;75(4):556-571.
- (74) Power JD, Schlaggar BL. Neural plasticity across the lifespan. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology* 2017 01;6(1):10.1002/wdev.216.
- (75) Tendolkar I, Mårtensson J, Kühn S, Klumpers F, Fernández G. Physical neglect during childhood alters white matter connectivity in healthy young males. *Hum Brain Mapp* 2018 03/01; 2018/11;39(3):1283-1290.