

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und  
Psychotherapie der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeittherapie mit Lithium bei bipolar-affektiv erkrankten Patienten  
in Remission: Funktionelle Auswirkungen auf neurochemische  
Metabolite des Hippocampus in der 3 Tesla-Kernspinspektroskopie,  
auf hippocampale Gedächtnisleistungen sowie auf das Hypothalamus-  
Hypophysen-Nebennierenrinden-System

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Manja Bubner  
aus Cottbus

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dipl. Psych. I. Heuser  
2. Prof. Dr. med. P. Falkai  
3. Prof. Dr. med. M. Deuschle

Datum der Promotion: 25. September 2006

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
1.1	Allgemeine Aspekte affektiver Störungen	3
1.1.1	Das Krankheitsbild der bipolar-affektiven Störung	3
1.1.2	Die Symptomatik der bipolar-affektiven Störung	4
1.2	Lithium	6
1.2.1	Allgemeine Informationen über Lithium	6
1.2.2	Lithium als Phasenprophylaktikum	6
1.2.3	Lithium und Neurogenese sowie Neuroprotektion	8
1.3	Die Rolle des glutamatergen Systems bei der Entstehung affektiver Störungen	12
1.4	Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System	13
1.4.1	Physiologische Grundlagen	13
1.4.2	Dysregulation des HHN-Systems bei affektiven Erkrankungen	16
1.5	Das Gedächtnis	18
1.5.1	Der Aufbau des Langzeitgedächtnisses	19
1.5.2	Die Rolle des Hippocampus bei der Gedächtnisbildung	20
1.5.3	Kognitive Störungen bei Depressionen	22
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG DER DOKTORARBEIT</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>METHODIK</b>	<b>27</b>
3.1	Studienteilnehmer	27
3.1.1	Auswahl der Patienten	27
3.1.2	Auswahl der Probanden	28
3.1.3	Aufklärung und ethische Aspekte	29
3.2	Studienablauf	30
3.2.1	Allgemeiner Verlauf	30
3.2.2	Neuropsychologische Testung zur Darstellung der Gedächtnisleistung	30
3.2.2.1	Rivermead Behavioural Memory Test- Item Geschichte	31
3.2.2.2	Rey-Osterrieth Complex Figure Test	32
3.2.2.3	Brief Visuospatial Memory Test- Revised (BVMT-R)	33
3.2.2.4	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	34
3.2.2.5	Testung der Intelligenz	36
3.2.3	Cortisolbestimmung	37
3.2.3.1	Gewinnung der Proben	38
3.2.3.2	Labormethodik zur Messung der Cortisol-Konzentration	38
3.2.4	Bildgebung	39
3.2.4.1	Magnetresonanzspektroskopie zur quantitativen Erfassung der Zellmetabolite	39
3.2.5	Statistische Auswertungen	42
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>43</b>
4.1	Vergleich der Metabolitkonzentrationen von Patienten und Probanden	43
4.2	Zusammenhang zwischen Metabolitkonzentrationen und dem Lithiumspiegel	43
4.2.1	Zusammenhang zwischen N-Acetyl-Aspartat-Konzentration und Lithiumspiegel	43

---

4.2.2	Zusammenhang zwischen Glutamat-Konzentration und Lithiumspiegel .....	44
<b>4.3</b>	<b>Vergleich der Testleistungen von Patienten und Probanden .....</b>	<b>46</b>
4.3.1	Vergleich der hippocampalen Gedächtnisleistungen .....	46
4.3.2	Vergleich der Aufmerksamkeitsleistungen .....	48
4.3.3	Vergleich des allgemeinen Intelligenzniveaus .....	50
<b>4.4</b>	<b>Zusammenhang zwischen Gedächtnis- sowie Aufmerksamkeitsleistungen und Lithiumspiegel .....</b>	<b>51</b>
<b>4.5</b>	<b>Vergleich der Speichel-Cortisol-Konzentrationen bei Patienten und Probanden.....</b>	<b>52</b>
<b>4.6</b>	<b>Zusammenhang zwischen Speichel-Cortisol-Konzentrationen und Lithiumspiegel.....</b>	<b>53</b>
<b>4.7</b>	<b>Zusammenhang zwischen hippocampaler Gedächtnisleistung und Speichel-Cortisol-Konzentrationen .....</b>	<b>53</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>57</b>
<b>5.1</b>	<b>Vergleich hippocampaler N-Acetyl-Aspartat-Konzentrationen von Patienten und Probanden .....</b>	<b>57</b>
<b>5.2</b>	<b>Vergleich hippocampaler Glutamat-Konzentrationen von Patienten und Probanden.....</b>	<b>63</b>
<b>5.3</b>	<b>Vergleich der Testleistungen von Patienten und Probanden sowie Zusammenhang mit dem Lithiumspiegel und der Cortisol-Konzentration .....</b>	<b>73</b>
<b>5.4</b>	<b>Vergleich der Speichel-Cortisol-Konzentrationen von Patienten und Probanden.....</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>90</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>91</b>
<b>9</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>92</b>
<b>10</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>94</b>
<b>11</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>111</b>
<b>12</b>	<b>ERKLÄRUNG.....</b>	<b>112</b>

## **7 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau PROF. DR. DIPL.-PSYCH. ISABELLA HEUSER und Herrn DR. MICHAEL COLLA für die Anregung zu dieser Arbeit. Sie betreuten mich mit unermüdlichem Engagement bei allen organisatorischen und wissenschaftlichen Fragen und Problemen.

Danken möchte ich ebenfalls Herrn DR. FLORIAN SCHUBERT für die Durchführung der magnetresonanzspektroskopischen Untersuchungen sowie die Hilfe bei inhaltlichen Fragen zu diesem Thema.

Den PATIENTEN und PROBANDEN, die sich für diese wissenschaftliche Untersuchung zur Verfügung gestellt haben, möchte ich gleichfalls meinen Dank aussprechen.

Besonderer Dank gebührt meinen ELTERN, die stets viel Geduld aufbrachten und mir immer hilfreich und unterstützend zur Seite standen.

## 8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Regulation des HHN-Systems.....	15
Abb. 2: Voxellage in axialer, sagittaler sowie coronarer Schicht .....	41
Abb. 3: Beispiel für ein ermitteltes Spektrum.....	41
Abb. 4: Zusammenhang zwischen Gesamt-Glutamat-Konzentration und Lithiumspiegel.....	44
Abb. 5 (a, b): Einfluss des Lithiumspiegels auf die Glutamat-Konzentration im Hippocampus..	45
Abb. 6: Vergleich der Speichel-Cortisol-Konzentrationen von Patienten und Probanden .....	52
Abb. 7: Korrelation zwischen z-transformierten Basal-Cortisolwerten und Lithiumspiegel.....	53
Abb. 8 (a-d): Einfluss des Cortisolspiegels auf die verbale Gedächtnisleistung .....	54
Abb. 9: Glutamatmetabolismus.....	70
Tab. 1: Deskription des untersuchten Patientenkollektivs .....	28
Tab. 2: Vergleich der soziodemographischen Daten von Patienten und Probanden .....	29
Tab. 3: Deskriptive Statistik sowie Daten des t-student-Tests der Metabolitkonzentrationen .....	43
Tab. 4: Deskriptive und statistische Daten des RBMT für Patienten und Probanden .....	46
Tab. 5: Deskriptive Statistik des ROCFT für Patienten und Probanden.....	47
Tab. 6: Neuropsychologische Daten des BVMT-R für Patienten und gesunde Probanden.....	48
Tab. 7: Deskriptive sowie statistische Daten der TAP-Alertness .....	49
Tab. 8: Daten der Deskription und des t-student-Tests zur TAP-Geteilte Aufmerksamkeit .....	50
Tab. 9: Deskriptive sowie statistische Daten zur Darstellung der Intelligenzvariablen.....	51

## 9 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AR	akustischer Reiz
AVP	Arginin-Vasopressin
bcl-2	B-Zell-Lymphoma-Protein 2
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BPD I	Bipolar disorder I (Bipolare Störung I)
BPD II	Bipolar disorder II (Bipolare Störung II)
BrdU	Bromdesoxyuridin
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test- Revised
CHESS	Chemical Shift Selective
Cho	Cholin
CLIA	Chemilumineszenzimmunoassay
<sup>13</sup> C-MRS	Kohlenstoff-Magnetresonanztomographie
Cr	Kreatin
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CVLT	California Verbal Learning Test
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DST	Dexamethason-Suppressionstest
EEG	Elektroenzephalographie
GABA	$\gamma$ -aminobutyric acid ( $\gamma$ -Amino-Buttersäure)
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
Glx	Glutamat + Glutamin (+ GABA)
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
HF	Hochfrequenz
HHN-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System
<sup>1</sup> H-MRS	Protonen-Magnetresonanzspektroskopie
IQ	Intelligenzquotient
LPS-3	Leistungsprüfsystem- Untertest 3
LTP	long-term potentiation
MDD	Major depressive disorder (Major Depression)

MR	Mineralocorticoid-Rezeptor
mRNA	messenger-ribonuclein-acid (Messanger-Ribonukleinsäure)
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NT 3	Neurotrophin 3
PFC	Präfrontaler Kortex
pH	potentia Hydrogenii
POMC	Proopiomelanocortin
PRESS	Point Resolved Spectroscopy
RBMT	Rivermead Behavioural Memory Test
ROCFT	Rey-Osterrieth Complex Figure Test
T	Tesla
T <sub>1</sub>	T <sub>1</sub> -Relaxationszeit
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
VR	visueller Reiz
ZNS	zentrales Nervensystem



## 11 Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Geburtsdatum: 12.09.1978 in Cottbus  
 Nationalität: deutsch  
 Familienstand: ledig

### Bildungsgang

- Grundschule Werben 1985-1991  
 Niedersorbisches Gymnasium Cottbus 1991-1998  
 Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife 06/1998
- Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald  
 Studium der Zahnmedizin 10/1998-12/1998
- Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinikum Benjamin Franklin  
 Studium der Humanmedizin 04/1999-11/2005  
 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 11/2005  
 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 08/2004  
 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 03/2002  
 Ärztliche Vorprüfung 03/2001
- Approbation 12/2005

### Praktika

- Praktisches Jahr:
  - Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin 10/2004-02/2005
  - Chirurgie, St. Joseph-Krankenhaus, Berlin 02/2005-06/2005
  - Neurologie, Schlosspark-Klinik, Berlin 06/2005-09/2005

### Berufliche Tätigkeit

- Assistenzärztin  
 Klinik für Neurologie, Klinikum Chemnitz gGmbH seit 02/2006

## 12 Erklärung

“Ich, Manja Bubner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: “Langzeittherapie mit Lithium bei bipolar-affektiv erkrankten Patienten in Remission: Funktionelle Auswirkungen auf neurochemische Metabolite des Hippocampus in der 3 Tesla-Kernspinspektroskopie, auf hippocampale Gedächtnisleistungen sowie auf das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift