

5 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, durch Vergleich von remittiert affektiv-erkrankten Patienten mit phasenprophylaktischer Lithiumeinnahme sowie gematchten Probanden Auswirkungen einer Lithiumlangzeitmedikation auf die neurochemische Zusammensetzung des Gehirns, die hippocampale Gedächtnisleistung und das Niveau des HHN-Systems zu untersuchen.

Als Untersuchungsgebiet wurde aufgrund seiner Bedeutung der Hippocampus gewählt. Neben der Funktion bei der Gedächtnisbildung, wird dem Hippocampus eine wichtige Rolle bei der negativen Feedbackregulation des HHN-Systems zugeschrieben. Des Weiteren wurden strukturelle Veränderungen dieses Areals während affektiver Erkrankungen aufgezeigt.

5.1 Vergleich hippocampaler N-Acetyl-Aspartat-Konzentrationen von Patienten und Probanden

Mithilfe der von uns durchgeführten Protonen-Magnetresonanztomographie ($^1\text{H-MRS}$) wurde der Einfluss einer langjährigen Lithiummedikation auf verschiedene Zellmetabolite des menschlichen Gehirns untersucht.

Dabei zeigte sich, dass eine langfristige über 3 Jahre dauernde Lithiumeinnahme keinen Unterschied bezüglich der hippocampalen N-Acetyl-Aspartat-(NAA)-Konzentration im Hippocampus zwischen affektiv erkrankten Patienten in Remission und gesunden Probanden gleichen Alters hervorruft.

Es wurden ebenfalls keine Unterschiede der hippocampalen Konzentrationen der Zellmetabolite Kreatin und Cholin zwischen den untersuchten Populationen ermittelt.

NAA gilt als Marker für neuronale Viabilität und Funktion. Es stellt unter anderem einen wichtigen Baustein bei der Aufrechterhaltung bzw. der Regulation des osmotischen Drucks im humanen Gehirn dar (Baslow, 2003). NAA wird ausschließlich in Neuronen synthetisiert und gespeichert, so dass eine Alteration in der Konzentration dieser Aminosäure auf neuronale strukturelle Veränderungen hinweist und somit eine mögliche pathophysiologische Ursache für das Auftreten klinischer Symptome der Depression oder Manie darstellt.

Zahlreiche Studien untersuchten die NAA-Konzentration als Ausdruck der neuronalen Funktion während akuter Phasen einer Major Depression sowie einer bipolar-affektiven Erkrankung.

Einige Befunde weisen darauf hin, dass es bei Vergleich akut erkrankter Patienten und gesunder Probanden keinerlei NAA-Veränderungen im Bereich des Frontalhirns, der Basalganglien, der okzipitalen Region sowie in der grauen Substanz verschiedener Messpunkte gibt (Castillo et al., 2000; Davanzo et al., 2003; Dager et al., 2004). Im Gegensatz dazu wird durch vielfältige weitere Studien jedoch deutlich, dass eine Abnahme der NAA-Konzentration als Hinweis auf gestörte Zellfunktionen das Auftreten akuter Krankheitsphasen erklären könnte. Dabei wurde unter anderem der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) bei bipolaren Kindern und Jugendlichen (Chang et al., 2003) sowie der Frontallappen von Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode (Cecil et al., 2002) im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht und eine Verminderung der NAA/Kreatin-Ratio bzw. der NAA-Konzentration aufgezeigt.

Bei spektroskopischer Messung des NAA-Gehaltes im Hippocampus von Patienten mit einer ersten Episode einer affektiven Psychose (Blasi et al., 2004) sowie einem Patientenkollektiv in unterschiedlichen Erkrankungsstadien (7 depressiv, 4 hypoman bzw. manisch, 6 euthym) (Bertolino et al., 2003) konnte gleichfalls eine signifikante Reduktion der NAA/Kreatin-Ratio bei erkrankten Personen im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt werden. Dabei übte der Ausprägungsgrad der Erkrankung keinen Einfluss auf das Ergebnis aus. Die Autoren interpretierten ihr Ergebnis mit einer Beeinträchtigung der neuronalen Integrität im Hippocampus der bipolaren Patienten. Die NAA-Abnahme könnte in einer neuronalen Atrophie begründet sein, wie sie bereits andere Autoren darstellten (Altshuler et al., 1991; Benes et al., 1998). Diese Abnahme könnte somit eine zelluläre Dysfunktion beschreiben, die zum Auftreten von Störungen in informationsverarbeitenden Netzwerken führt und nachfolgend klinische Symptome, wie z.B. kognitive Defizite, verantwortet.

Als Limitation beider Studien ist jedoch die Angabe der Resultate als Ratio zu betrachten. Obwohl diese Methode für die Kontrolle von Messunregelmäßigkeiten sowie partiellen Volumeneffekten wichtig ist, ist sie weniger sensitiv in Bezug auf Veränderungen, die mehrere Zellmetabolite betreffen (Bertolino et al., 2003).

Die Diskrepanz dieser Ergebnisse, d.h. eines fehlenden Unterschieds gegenüber einer NAA-Abnahme bei akuter Erkrankung, ist möglicherweise auf die Verwendung unterschiedlicher Messparameter, wie variierender Relaxations- und Echozeiten während der Spektroskopie, sowie auf die Untersuchung verschiedener Hirnareale mit differenter Orientierung und Lage des Voxels zurückzuführen (Bertolino et al., 2003).

Die bisher beschriebenen Studien versuchten Aussagen über die neuronale Viabilität und Funktion durch Erhebung des NAA-Gehaltes während einer akuten Phase der Erkrankung zu treffen. Im Gegensatz dazu untersuchten wir jedoch den Hippocampus von remittierten Patienten mit einer langjährigen Lithiummedikation. Dabei kann unsere Studie natürlich keine Aussage über NAA-Veränderungen in akuten Phasen treffen. Es ist aufgrund der zuvor beschriebenen Studien aber wahrscheinlich, dass während akuter Erkrankung mit depressiver oder manischer Symptomatik eine NAA-Abnahme im Hippocampus auftritt (Bertolino et al., 2003; Blasi et al., 2004). Bezüglich der eingangs formulierten Hypothese, dass eine Abnahme der NAA-Konzentration mit strukturellen neuronalen Beeinträchtigungen sowie klinischer Symptomatik assoziiert ist, zeigt unsere Studie, dass eine langfristige und in diesem Fall auch zur Remission der Erkrankung führende Lithiumeinnahme zu einer Angleichung der NAA-Werte von Patienten und Probanden führt.

Vor dem Hintergrund dieser Befunde kann demnach postuliert werden, dass die Viabilität neuronaler Strukturen – charakterisiert mittels der NAA-peaks – durch eine langjährige Lithiumeinnahme verbessert werden kann. Ursächlich hierfür könnte eine durch die Lithiummedikation aktivierte Regeneration sein, die neurometabolisch zu einer Angleichung der NAA-Konzentration führt und in klinischer Hinsicht eventuell mit einer Verbesserung der Psychopathologie einhergeht.

Standen bei den bisher aufgeführten Studien die akuten Erkrankungsepisoden im Vordergrund, sollen im Folgenden einige Arbeiten vorgestellt werden, die sich ebenfalls mit der NAA-Bestimmung bei der BPD in Remission beschäftigten.

Obwohl es zahlreiche Studien gibt, die eine Zunahme bzw. Normalisierung der NAA-Konzentrationen bei Patienten mit BPD im Vergleich zu Gesunden darstellen, gibt es im Gegensatz dazu auch Hinweise auf eine NAA-Verminderung bzw. –Erhöhung in Remission einer bipolaren Erkrankung. Dabei wurden der DLPFC (Winsberg et al., 2000), der kortexnahe Temporallappen (Silverstone et al., 2003) sowie der bei der Entstehung einer bipolar-affektiven Störung nur eine indirekte Rolle spielende Thalamus (Deicken et al., 2001) untersucht. Winsberg et al. sowie Silverstone et al. stellten ihr Ergebnis jedoch wiederum als NAA/Kreatin- bzw. NAA/Kreatin-Phosphokreatin-Ratio dar, was bei ebenfalls möglicher Alteration von Kreatin/Phosphokreatin eine Interpretation erschwert. Einschränkend bezüglich einer Aussage über einen Medikamenteneffekt ist jedoch, dass die Patienten dieser Studien entweder keinerlei Medikation, nur selten Lithium oder eine Kombination aus Lithium und anderen Psychopharmaka einnahmen.

Deicken et al. (2003) untersuchten ebenfalls den Hippocampus von Patienten mit bipolar affektiver Störung in Remission. Sie stellten einen im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduzierten NAA-Gehalt dar. Die Remission bestand jedoch erst für einen kurzen Zeitraum (mindestens 2 Monate) und lediglich 4 der 15 untersuchten Patienten nahmen Lithium ein, so dass die von uns postulierte, durch eine langjährige Medikation mit diesem Element hervorgerufene NAA-Normalisierung möglicherweise ausblieb. In Relativierung ihrer Befunde weisen die Autoren jedoch darauf hin, dass eine Langzeitmedikation mit Neuroleptika, Antidepressiva oder „Mood Stabilizern“ mögliche Veränderungen der strukturellen und neuronalen Integrität des Hippocampus hervorrufen können.

Weitere Studien, die mit dem Ergebnis unserer Studie übereinkamen und die neuronale Funktion und Integrität mithilfe des NAA-Gehaltes während der Remission einer bipolaren Erkrankung analysierten, untersuchten den Frontallappen (Hamakawa et al., 1999) sowie die Basalganglien (Ncll. lenticulares) (Ohara et al., 1998). Sie konnten ebenfalls keinen NAA-Unterschied zwischen euthymen Patienten und gesunden Probanden eruieren. Allerdings kann kein direkter Rückschluss auf eine mögliche Lithiumwirkung gezogen werden, da nur 13 der 23 bzw. 7 der 10 Patienten dieses Medikament einnahmen sowie oft eine Kombinationsbehandlung mit Antidepressiva oder Neuroleptika vorlag. Daneben sind die Dauer der Einnahme und der Remission nicht bekannt, was die Interpretation zusätzlich erschwert. Die Autoren führten ihr Resultat eines fehlenden Unterschieds auf die klinische Remission der Patienten zurück.

Bei direkter Untersuchung der Lithiumwirkung auf die NAA-Konzentration konnte bei 12 remittierten bipolaren Patienten nach durchschnittlich 4-monatiger Lithiumeinnahme ebenfalls kein Unterschied zu 12 gesunden Kontrollen eruiert werden (Friedman et al., 2004). Diese Studie untersuchte allerdings zahlreiche Hirnregionen (rechtes und linkes Cingulum, Nucleus caudatus, Putamen und Thalamus, rechte und linke Inselrinde sowie Okzipitallappen) und stellte das Ergebnis als Summe der in den verschiedenen Arealen spektroskopisch ermittelten NAA-Werte dar. Auch hier wird verdeutlicht, dass nach einer längeren Lithiumeinnahme eine NAA-Angleichung an Werte der Kontrollpersonen möglich ist, während die Patienten in der Vollremission ihrer Erkrankung sind.

Wenn also von einer Störung der zellulären Integrität mit NAA-Verminderung während der akuten symptomatischen Erkrankung ausgegangen wird, könnte eine Behandlung mit Lithium, die zu einer klinischen Genesung führt, zumindest eine kurzfristige Zunahme des NAA-Gehaltes verursachen. Diese Aussage wurde von Moore et al. (2000a) verifiziert, indem sie bei 12 bipolaren Patienten nach 4-wöchiger Lithiummedikation einen durchschnittlich 5%igen Anstieg

von NAA in verschiedenen Hirnarealen, wie im Temporal-, Frontal-, Parietal- und Okzipitallappen beobachtet. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten MRS-Messung, also vor Lithiumeinnahme, depressiv. Weitere Angaben zu klinischen Parametern wurden nicht gemacht. Möglicherweise lagen die NAA-Werte bei Erreichen einer klinischen Genesung sogar in mit Gesunden vergleichbaren Bereichen. Die Autoren interpretieren ihr Ergebnis mit einem möglichen neurotrophen und neuroprotektiven Effekt einer Lithiumbehandlung. Hierzu passen die Ergebnisse, die in morphometrischen sowie postmortem Untersuchungen affektiv erkrankter Patienten aufgezeigt wurden. Diese konnten bereits zuvor Zellverluste und Minderungen der grauen Substanz illustrieren (Rajkowska et al., 1999; Lim et al., 1999). Daher könnten die dargelegten Befunde auf eine Reversibilität dieser pathophysiologischen strukturellen Prozesse durch die untersuchte Medikation hinweisen.

Zusammenfassend kann postuliert werden, dass Lithium zu einer Veränderung des NAA-Gehaltes im menschlichen Gehirn führen kann. In Erkrankung erniedrigte NAA-Werte (Bertolino et al., 2003) könnten durch eine anfängliche Zunahme (Moore et al., 2000a) schließlich zu physiologischen Werten zurückkehren (Friedman et al., 2004), was möglicherweise mit dem Rückgang einer klinischen Symptomatik verbunden ist.

Eine Lithiummedikation könnte somit die Beeinträchtigung neuronaler Prozesse und Funktionen, assoziiert mit NAA-Verminderung, umkehren und auf diese Weise die neuronale Integrität wiederherstellen und damit die Genesung der Patienten unterstützen.

Ein möglicher Wirkmechanismus des Lithiums bezüglich der Neurogenese und Neuroprotektion durch Up-Regulation des zytoprotektiven Proteins bcl-2 wurde bereits von Manji et al. (2000) beschrieben, so dass NAA-Veränderungen unter einer Lithiummedikation diese Mechanismen beinhalten könnten.

Die neurogenetische Wirkung konnte mithilfe tierexperimenteller Studien sowie in Zellkulturen nachgewiesen werden. Chen et al. (2000) behandelten Mäuse 14 Tage mit einer therapeutischen Lithiumdosis und konnten eine 25%-ige Zunahme BrdU-gelabelter Zellen im Gyrus dentatus des Hippocampus zeigen. Eine weitere Arbeitsgruppe bewies diesen Umstand anhand cerebellärer Körnerzellen und zerebraler kortikaler Zellen von Ratten *in vitro*. Lithium führte ebenfalls zu einer Zunahme von BrdU-markierten neuronalen Zellen (Hashimoto et al., 2003). BrdU, ein Thymidinanalogon, wird in sich teilenden Zellen in die DNA eingebaut und dient somit als Marker des Zellwachstums (Kempermann and Gage, 1999).

Wie bereits zuvor beschrieben beobachteten Moore et al. (2000a) bei bipolaren Patienten nach 4-wöchiger Lithiummedikation einen Anstieg von NAA in verschiedenen Hirnarealen. Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete von einer durchschnittlichen Volumenzunahme der grauen Substanz von 3 % nach 28-tägiger Lithiumtherapie bei 8 von 10 Patienten mit BPD (Moore et al., 2000b), was ebenfalls mit der Wirkung auf die Neurogenese in Verbindung gebracht wird.

Sassi et al. (2002) konnten diese Volumenunterschiede der grauen Substanz unter Lithiummedikation verifizieren, indem sie 17 lithiummedizierte und 12 unmedizierte bipolar-affektive Patienten sowie 46 gesunde Probanden untersuchten. Die Patienten hatten im Median 27 Wochen Lithium eingenommen und zeigten ein im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant erhöhtes Volumen der gesamten grauen Substanz auf. Bei Interpretation dieser Studie bleibt jedoch kritisch anzumerken, dass durch eine fehlende Volumenbestimmung vor Beginn der Medikation der Volumenzuwachs nicht eruiert werden konnte, so dass auch die Möglichkeit eines bereits zuvor erhöhten Gesamtvolumens der grauen Substanz der behandelten Patientengruppe besteht. Zum anderen ist die Volumenerhöhung der grauen Substanz bei den lithiummedizierten Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen nicht einfach zu deuten. Berücksichtigt man die obigen Ergebnisse, würde man eine Angleichung, jedoch keine Erhöhung erwarten. Eine Erhöhung gegenüber gesunden Kontrollen spräche daher eher für eine unphysiologische Vergrößerung des humanen Gehirns oder könnte nur vorübergehender Natur sein, wobei diese Zusammenhänge noch nicht hinreichend geklärt sind.

In zahlreichen Studien wurde demonstriert, dass eine ein- bzw. vierwöchige Lithiumgabe zu einer Zunahme des zytoprotektiven, antiapoptotisch und antinekrotisch wirkenden bcl-2 in Frontalkortex, Hippocampus und Striatum des Rattenhirns sowie in Zellkulturen führt (Chen und Chuang, 1999; Chen et al., 1999; Manji et al., 2000). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Lithium zu einer Zunahme von Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) führt, ein Neurotrophin, das für die Differenzierung und Funktion neuer Neurone wichtig ist. Fukumoto et al. (2001) konnten an einem Rattenmodell zeigen, dass eine Lithiumgabe von 14 oder 28 Tagen einen BDNF-Anstieg sowohl im Hippocampus, im Temporallappen als auch im Frontallappen zur Folge hat.

Anhand der dargestellten Studien kann verdeutlicht werden, dass eine Lithiummedikation wahrscheinlich zu einer kurzfristigen Erhöhung reparativer Faktoren, wie bcl-2 und BDNF, und

somit zu einem kurzfristigen Anstieg der mithilfe der ^1H -MRS gemessenen NAA-Konzentration, als Ausdruck für stattfindende reparative neuronale Prozesse, führt.

Langfristig, d.h. nach einer alleinigen Lithiumeinnahme von mehr als 3 Monaten, konnte bisher kein NAA-Unterschied zwischen remittierten Patienten und Probanden beobachtet werden. Auf lange Sicht gesehen könnte es also möglich sein, dass durch reparative Vorgänge ein wieder nahezu physiologischer Zustand erreicht wird. Die Angleichung zuvor verminderter NAA-Werte, die mit einer Störung der neuronalen Viabilität und dem Auftreten depressiver und manischer Symptome assoziiert waren, würde einen Rückgang der zelluläre Dysfunktion verdeutlichen. Das damit verbundene Abklingen einer klinischen Symptomatik hebt die Bedeutung einer langfristigen Lithiumtherapie hervor.

Aufgrund der zahlreichen Studien mit differenten Angaben der gemessenen NAA-Konzentrationen sind weitere Untersuchungen notwendig. Dabei ist besonders an Langzeit-Verlaufsstudien zu denken, die den NAA-Gehalt vor einer beginnenden Lithiummedikation und nach einer lang dauernden Einnahme dieses Medikamentes studieren sollten. Des Weiteren ist zu untersuchen, ob eine mögliche Lithiumwirkung regionen-spezifisch, d.h. von Hirnareal zu Hirnareal unterschiedlich ist und somit die Inkongruenz der bisherigen Ergebnisse erklären könnte.

5.2 Vergleich hippocampaler Glutamat-Konzentrationen von Patienten und Probanden

Glutamat ist der bedeutendste exzitatorische Neurotransmitter des menschlichen Gehirns. Er übt großen Einfluss auf zahlreiche physiologische und pathophysiologische Vorgänge des menschlichen Körpers aus. Glutamat spielt eine große Rolle in dem während der Gedächtnisbildung stattfindenden Prozess der Langzeitpotenzierung. Des Weiteren sind Glutamat und seine Rezeptoren durch Vorkommen in Pyramidenzellen des Kortex, des Cerebellums, des Striatums sowie in corticostriatalen Projektionen an der Modulation von Bewegungen beteiligt. Die Bedeutung exzitatorischer Neurotransmittersysteme liegt zudem in dem Potential die neuronale Entwicklung zu fördern bzw. zu inhibieren, um somit adäquate Verbindungen im Sinne einer ausgereiften neuronalen Plastizität zu bilden (Belsham, 2001).

Eine glutamaterge Dysregulation bzw. Dysfunktion wurde bereits bei zahlreichen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen beschrieben. Hierbei wurde das Auftreten einer klinischen Symptomatik, wie z.B. Merkmale eines Apoplex oder einer Manie, mit

Konzentrationserhöhungen dieses Transmitters im Sinne einer Exzitotoxizität in den Vordergrund gestellt (Lipton und Rosenberg, 1994; Krystal et al., 2002).

An der von uns durchgeführten Querschnittsstudie nahmen 21 affektiv erkrankte Patienten in Remission mit einer mindestens 3 Jahre dauernden Lithiummedikation teil. Mithilfe der ¹H-MRS konnte kein signifikanter Unterschied der hippocampalen Glutamat-Konzentrationen zwischen dieser Population und den gematchten Probanden festgestellt werden. In der Untersuchung korrelativer Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern und Glutamat zeigte sich jedoch eine positive Korrelation zwischen der hippocampalen Glutamat-Konzentration der Patienten und dem Lithiumspiegel im Sinne eines höheren Glutamatgehaltes bei höheren Lithiumspiegeln.

Eine Veränderung der Glutamat-Konzentration während einer akuten Erkrankungsepisode wurde bereits früher beschrieben. Kim et al. (1982) berichteten von erhöhten Serum-Glutamat-Konzentrationen in einer Gruppe von depressiven Patienten gegenüber einer Probandenpopulation. Sie führten diesen Effekt auf die antidepressive Medikation zurück. In weiteren Studien konnte ebenfalls eine Erhöhung der Glutamat-Konzentration im Plasma von Patienten mit MDD und BPD gegenüber gesunden Kontrollen aufgezeigt werden (Altamura et al., 1993; Mauri et al., 1998). Eine antidepressive Therapie, hier mit Fluvoxamin, zeigte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration der Aminosäure.

Im Gegensatz zu Untersuchungen im Serum / Plasma erlaubt die Spektroskopie eine *in vivo* Diagnostik von Zellmetaboliten des Gehirns. Sie kann somit Aussagen über den Glutamatgehalt in unterschiedlichen Hirnarealen treffen.

Die Mehrzahl dieser Studien befasste sich mit der spektroskopischen Messung des Glutamats in akuten Erkrankungsepisoden und konnte eine Erhöhung der Glutamat/Glutamin-Konzentration in verschiedenen Hirnarealen im Vergleich zu gesunden Probanden eruieren. Dabei wurde unter anderem der Frontallappen und die Basalganglien bipolar-affektiv erkrankter Kinder (Castillo et al., 2000), der DLPFC akut manischer Patienten (Michael et al., 2003a) sowie in einer aktuellen Studie unterschiedliche Hirnregionen bipolarer Patienten (graue Substanz des rechten und linken Cingulum, des Nucleus caudatus, Putamen und Thalamus, der rechten und linken Inselrinde sowie des Okzipitallappen) (Dager et al., 2004) im Vergleich zu Probanden untersucht. Hierbei wurde eine Erhöhung der Glutamat/ Glutamin-Level bei den Patienten aufgezeigt.

In dieser letztgenannten Studie wurden 32 unmedizierte Patienten mit BPD I oder BPD II in einer depressiven oder gemischten Episode ihrer Erkrankung untersucht. Die Patienten zeigten

neben einem erhöhten Glx-Level (in diesem Fall Glutamat + Glutamin + GABA) (siehe nächster Abschnitt) einen ebenfalls erhöhten Lactatgehalt. Die Autoren interpretierten die von ihnen erhobenen Ergebnisse mit möglichen Veränderungen im Energiemetabolismus des ZNS akut Erkrankter im Sinne einer Verschiebung des „Redoxzustandes“ von einer oxidativen Phosphorylierung hin zur Glykolyse. Es muss jedoch festgehalten werden, dass sich die berichteten Befunde dieser Studie auf Kumulativdaten der verschiedenen Hirnareale beziehen, was eine Interpretation schwierig macht. So können Veränderungen in den einzelnen untersuchten Hirngebieten, hinter denen sich möglicherweise auch punktuell verminderte Glx-Konzentrationen verbergen könnten, nicht dargestellt werden.

Des Weiteren kann in den bisher dargestellten Studien durch die Verwendung einer verminderten Feldstärke des Tomographen von 1,5 T und einer dadurch entstehenden Überlagerung der Signale von Glutamat/Glutamin und GABA keine eindeutige Differenzierung zwischen diesen Metaboliten getroffen werden. Es bleibt zwar festzuhalten, dass die GABA-Konzentration im Hirngewebe generell deutlich geringer als die kombinierte Glutamat-/Glutaminkonzentration ist (Sanacora et al., 1999) und dass das Glutamat/Glutamin-Signal deutlich von Glutamat dominiert wird (Auer et al., 2000), dennoch kann durch die Überlappung der Resonanzen mit dieser Methodik nicht eindeutig auf eine alleinige Veränderung des Glutamatspiegels geschlossen werden.

Des Weiteren gilt es bei der Interpretation zu beachten, dass es erst ab einer Magnetfeldstärke von 2 T möglich ist, Glutamat adäquat zu bestimmen. Feldstärken über 4 T ermöglichen eine optimale Auflösung und Differenzierung von Glutamat und Glutamin (Novotny et al., 2003).

Die Arbeitsgruppe um Sanacora untersuchte ein Patientenkollektiv von 33 Patienten mit einer Majoren Depression (MDD) und 38 gesunden Kontrollpersonen. Die Patienten befanden sich im Gegensatz zu unserer Studie in einer akuten Phase ihrer Erkrankung und wurden der ¹H-MRS-Messung mit einem 2,1 T-Gerät nach einer 2-wöchigen Washout-Phase ihrer antidepressiven Medikation unterzogen (Sanacora et al., 2004). Die Patienten zeigten gleichfalls eine signifikant erhöhte Glutamat-Konzentration im okzipitalen Kortex im Vergleich zu den Probanden, welche eine Assoziation mit melancholischen und psychotischen Merkmalen der Depression aufwies. Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse eines erhöhten Glutamatgehaltes mit in postmortem Studien beschriebenen Alterationen des Hüll- und Stützgewebes des Nervensystems (Glia) während einer MDD. Die Astrozyten als wichtiger Zellgruppe der Glia spielen eine herausragende Rolle bei der Funktion und Regulation dieses Neurotransmittersystems, so dass

eine Dysfunktion dieser Zellen zu den beschriebenen Veränderungen führen kann (siehe S. 76ff). Diskussionswürdig ist jedoch der Ort der MRS-Messung: das Voxel wurde aufgrund methodischer Aspekte einer guten Spektrengenerierung im okzipitalen Kortex positioniert. Hierbei ist anzumerken, dass vor dem Hintergrund der Spezialisierung des menschlichen Gehirns eine MRS-Messung in einer Region, die bisher nicht mit der Ätiologie depressiver Symptome in Zusammenhang gebracht werden konnte, nur Aussagen über allgemeine Funktionsweisen des Glutamatmetabolismus treffen kann. Weiterführende Überlegungen bezüglich des ätiopathogenetischen Hintergrundes einer depressiven Erkrankung sind nicht eruierbar.

Entgegen der bisherigen Darstellung erhöhter Glutamat-Konzentrationen während akuter Krankheitsphasen depressiver bzw. bipolar-affektiver Patienten, gibt es Hinweise auf verminderte Glutamat-Konzentrationen im anterioren Cingulum während akuter Episoden einer unipolaren Depression. Verschiedene Studien stellten einen reduzierten Glutamat/Glutamin-Gehalt in diesem Hirnareal bei depressiven Patienten dar (Auer et al., 2000; Pfeleiderer et al., 2003; Mirza et al., 2004). Obwohl Pfeleiderer et al. ein anderes Ergebnis als Sanacora et al. (2004) erzielten, begründeten sie ihr Resultat ebenfalls mit der von Sanacora formulierten Hypothese einer glialen Dysfunktion. Die Glia ist an der Auffüllung des Glutamatpools in den glutamatergen Nervenendigungen beteiligt. Glutamat wird aus dem synaptischen Spalt in die Gliazellen aufgenommen und in Glutamin umgewandelt, welches entweder in GABA oder wiederum in Glutamat transferiert wird (Magistretti et al., 1999) (siehe S.76ff). Eine Verminderung des Glutamats in Krankheitsphasen würde somit ebenfalls eine Störung dieses Metabolismus bzw. der glialen Funktion dokumentieren.

Evidenzen aus klinischen Medikamentenstudien zeigen ebenfalls eine Veränderung des Glutamathaushaltes während akuter Erkrankungsphasen auf. So konnte gezeigt werden, dass NMDA-Rezeptor-Antagonisten sowie Stoffe mit antiglutamaterger Aktivität, wie Ketamin und Riluzol (Berman et al., 2000; Zarate et al., 2004) eine antidepressive Wirkung entfalten, was auf eine mögliche Erhöhung des Glutamats während dieser akuten Phasen hindeutet. Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen erhöhten Glutamatwerten und affektiver Symptomatik ist nicht hinreichend geklärt. Obwohl Glutamat, wie bereits zuvor beschrieben, eine bedeutende physiologische Rolle im menschlichen Hirn spielt, führt eine exzessive Erhöhung dieses Neurotransmitters mit exzitotoxischer Wirkung zu einem neuronalen Zelltod, wie es bereits bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Chorea Huntington und Morbus Alzheimer (Meldrum und Garthwaite, 1990; Bowen, 1990) beschrieben wurde. Demzufolge

könnte eine Glutamaterhöhung während einer akuten affektiven Erkrankung zu einem Zelluntergang im von uns untersuchten Hippocampus führen. Diese Veränderungen im Hippocampus, der einen Teil des affektmodulierenden limbischen Systems darstellt, sind möglicherweise mit dem Auftreten affektiver Symptome assoziiert. Eine neuronale strukturelle Beeinträchtigung mit verminderter NAA-Konzentration während akuter Krankheitsphasen wurde bereits im vorangehenden Kapitel diskutiert.

Bei den bisher aufgeführten Studien stand die ^1H -MRS-Messung von Glutamat bzw. Glx in einer akuten Phase einer MDD oder BPD im Vordergrund. Es gibt nur sehr wenige Studien, die sich mit einer Messung in Remission der Erkrankung bzw. nach Behandlung beschäftigen.

Eine dieser Studien wurde von Friedman et al. (2004) durchgeführt. Sie untersuchten 21 bipolar-affektive Patienten und 12 gesunde Kontrollen. Die Patienten wurden aus dem unmedizierten erkrankten BPD-Kollektiv gewählt, welches bereits von der Arbeitsgruppe um Dager untersucht wurde. Zwölf der 21 Patienten erhielten in den folgenden Monaten eine Lithiummedikation, die übrigen 9 nahmen Valproinsäure (VPA) ein. Nach einem durchschnittlichen Intervall der Lithiumeinnahme von 4 Monaten und der VPA-Einnahme von 3 Monaten wurde eine erneute ^1H -MRS-Messung durchgeführt. Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme der Glx-Konzentration in den bereits zuvor beschriebenen Voxeln (Dager et al., 2004) der Lithiumgruppe im Vergleich zur VPA-Gruppe und eine tendenzielle Abnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Umfang der Glx-Abnahme zeigte eine positive, das Signifikanzniveau knapp verfehlende Korrelation zum Lithiumspiegel, so dass die Autoren auf einen Effekt schlossen, der durch die Lithiummedikation erzielt wurde. Die Glutamat-Konzentrationen der medizierten Patienten blieben jedoch im Vergleich zu den gesunden Probanden nichtsignifikant erhöht. Der HAMD, als Maß für eine bestehende depressive Symptomatik, blieb nach dieser Behandlungszeit im Vergleich zur gesunden Probandengruppe ebenfalls erhöht, so dass in dieser Studie zwar von einer Response jedoch von einer fehlenden Remission ausgegangen werden kann. Hierbei wird deutlich, dass die fehlende Vollremission eine Erhöhung des Glutamatlevels erklären könnte. Eine weitere Behandlungszeit könnte somit zu einer weiteren Abnahme der Symptomatik mit Angleichung der Glx-Werte an die Kontrollpopulation führen. Eine abschließende Beurteilung dieser Veränderungen bzw. eines Wirkmechanismus, der der Veränderung des Glutamatgehaltes unter Lithiummedikation zugrunde liegt, bleibt unklar. Eine Erklärung der Autoren ist in methodischen Aspekten der 1,5 T-Messung begründet. Hierbei sind diskrete Änderungen der einzelnen Metabolite nicht aufzuzeigen. Als deutlicher Vorteil kann jedoch die Dokumentation des Verlaufes des Glutamatlevels während einer Lithiummedikation betrachtet werden.

Obwohl die Vergleichbarkeit aufgrund der unterschiedlichen Orientierung und Lage der Voxel sowie unterschiedlicher Messparameter relativ gering ist, zeigt sich sowohl in der von uns als auch in der von Friedman et al. durchgeführten Studie eine Annäherung bzw. Angleichung der Glutamat-Konzentration von mit Lithium behandelten respondierten bzw. remittierten Patienten und gesunden Probanden, sowohl nach einer durchschnittlicher Lithiumeinnahme von 4 Monaten als auch nach 16 Jahren.

Vor dem Hintergrund einer zuvor von Sanacora et al. (2004) sowie Dager et al. (2004) beschriebenen Erhöhung der Glutamat-Konzentration in akuten Krankheitsphasen einer MDD sowie BPD könnte diese Abnahme bzw. Angleichung der Glutamatwerte auf eine langfristige Stabilisierung des Glutamathaushaltes hindeuten. Durch die prophylaktische Lithiummedikation könnte eine Verminderung exzitotoxischer Effekte mit der Folge einer abnehmenden bzw. fehlenden depressiven/manischen Symptomatik erreicht werden.

Die zuvor beschriebene Verminderung des Glutamatgehaltes im anterioren Cingulum während akuter Phasen mit Angleichung an Probandenwerte in Remission nach EKT-Behandlung könnte ebenfalls eine Stabilisierung dieses Metabolismus anzeigen, wie es von Pfeleiderer et al. (2003) bereits dargelegt wurde.

Es bleibt also festzuhalten, dass hierbei wahrscheinlich weder die Zu- noch die Abnahme auf dem Weg zur Remission, sondern eher die Stabilisierung der Glutamatwerte in Remission die entscheidende Rolle zu spielen scheint.

In Bezug auf die in der Fragestellung geäußerte These einer möglichen positiven Beeinflussung einer glutamatergen Dysregulation mit gleichzeitig auftretenden klinischen Symptomen durch eine langfristige Lithiumeinnahme, zeigt unsere Studie deutlich, dass eine Veränderung neurobiochemischer Prozesse erreicht werden kann, die zum Ausgleich eines glutamatergen Ungleichgewichtes und somit langfristig wahrscheinlich zu einem Abklingen der affektiven Symptomatik führen könnte.

Dass diese Angleichung der Glutamatwerte jedoch eher durch eine langfristige Einnahme von Lithium als durch eine kurzfristige Applikation verursacht wird, zeigt eine Studie von Davanzo et al. (2001). Hier wurde der Effekt einer einwöchigen Lithiumgabe auf Veränderungen der Zellmetaboliten im anterioren Cingulum bei Kindern und Jugendlichen mit manisch-depressiver Erkrankung untersucht. Dabei zeigte sich ein fehlender Einfluss von Lithium auf den Glx-Gehalt.

Eine Veränderung des während einer akuten depressiven bzw. manischen Episode veränderten Glutamatgehaltes in Richtung physiologischer Werte zeigen ebenfalls Elektrokrampftherapie-Studien. Dabei wurden das anteriore Cingulum sowie linke Amygdala/ vorderer Hippocampus untersucht (Pfleiderer et al., 2003; Michael et al., 2003b). Nach einer erfolgreichen EKT-Behandlung kehrte die zuvor verminderte Glx-Konzentration zu mit Probanden vergleichbaren bzw. zu Baseline-Werten zurück.

An dieser Stelle bleibt also festzuhalten, dass durch eine Therapie, sei es mit Lithium oder mithilfe der EKT, eine Normalisierung zuvor veränderter Glutamat- bzw. Glx-Level eintreten kann. Pathophysiologisch wird dabei eine Alteration der glialen Zellfunktion sowie des Glutamatmetabolismus diskutiert.

Mit der von uns durchgeführten Studie können wir leider keine direkte Aussage über die dynamische Veränderung des hippocampalen Glutamatgehaltes während einer Lithiumlangzeitmedikation treffen. Wie bereits zuvor erwähnt, kann Glutamat während akuter Erkrankungsphasen, je nach untersuchtem Hirnareal, sowohl erhöht als auch vermindert sein, d.h. eine Lithiumeinnahme könnte sowohl zur Abnahme als auch zur Zunahme führen. Friedman et al. (2004) demonstrierten in ihrer Studie eine Abnahme des Glutamatgehaltes in zahlreichen Hirnarealen nach Lithiummedikation, wobei der Lithiumspiegel eine nicht signifikante, positive Korrelation zur Glutamatabnahme zeigte. Eine weitere Arbeitsgruppe, die diese Fragestellung mithilfe der ¹H-MRS anhand eines Rattenmodells untersuchte, stellte ebenfalls eine Abnahme dieses exzitatorischen Neurotransmitters im Gesamtgehirn nach 2-wöchiger Lithiumgabe dar (O'Donnell et al., 2003).

Einige Befunde älterer tierexperimenteller Studien weisen dagegen auf eine Zunahme der Glutamat-Konzentration nach 5- bzw. 7-tägiger Lithiumverabreichung in verschiedenen Hirnarealen hin. Diese bedienen sich jedoch anderer Nachweismethoden des Transmitters (Gottesfeld, 1976; Marcus et al., 1986). Keine der dargestellten Studien untersuchte den Hippocampus allein.

An dieser Stelle kann ebenfalls keine konsistente Richtung der Glutamatveränderungen während einer Lithiumbehandlung aufgezeigt werden. Es muss jedoch festgehalten werden, dass eine Lithiummedikation wahrscheinlich zu einer Normalisierung und Stabilisierung zuvor veränderter Glutamat-Konzentrationen führen kann (Friedman et al., 2004; Dixon and Hokin, 1998). Um definitive Aussagen treffen zu können, sind weitere über einen längeren Zeitraum dauernde Verlaufsstudien notwendig.

Welche pathophysiologischen Mechanismen zur Veränderung des Glutamatgehaltes während der Erkrankung bzw. welche Effekte einer medikamentösen sowie EKT-Behandlung zur Normalisierung führen, ist bisher unklar.

Eine entscheidende Rolle innerhalb dieses Mechanismus wird jedoch den Gliazellen zugeschrieben. Die Glia stellt einen wichtigen Baustein für die Funktion bzw. Regulation des synaptischen Glutamats sowie die Energiebereitstellung für die Neuronen dar. Spezifische Transporter der Glia sind für die Wiederaufnahme des Transmitters aus dem synaptischen Spalt und somit für die Verhinderung exzitotoxischer Konzentrationen verantwortlich. Innerhalb der Astrozyten wird Glutamat in Glutamin umgewandelt, um dann entweder in glutamaterge Nervenendigungen zurücktransferiert oder zu GABA umgewandelt zu werden. Die Aufnahme von Glutamat durch die Glia stimuliert die Astrozyten zur Aufnahme von Glucose, welche glykolytisch umgesetzt wird und Lactat als Energielieferanten für Neurone bereitstellt (Abb. 9) (Magistretti et al., 1999).

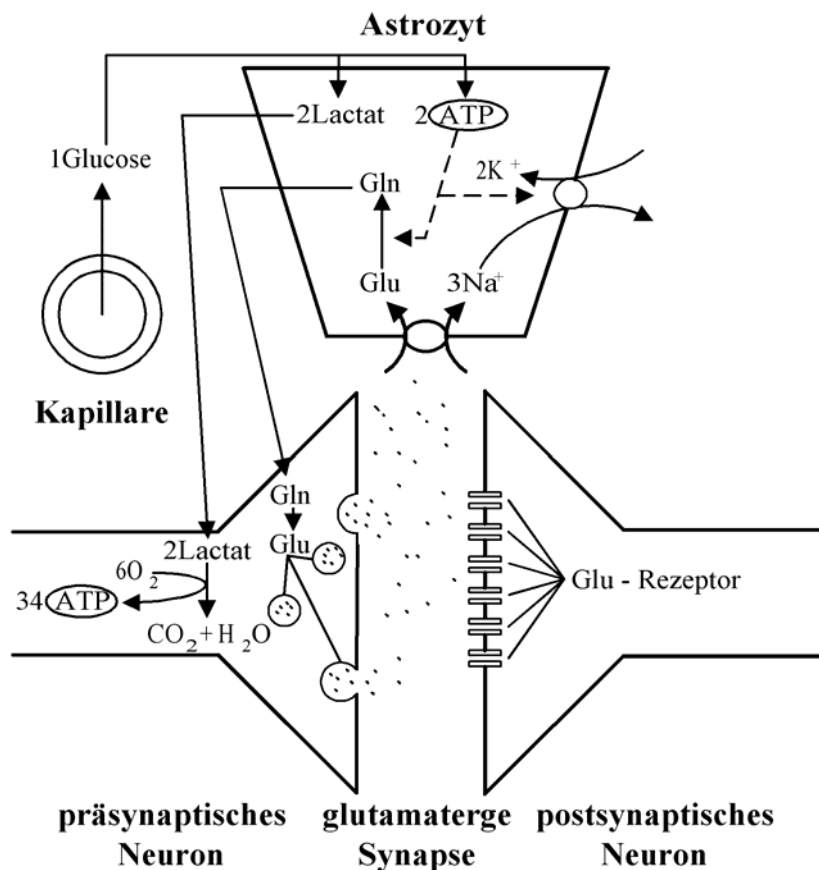


Abb. 9: Glutamatmetabolismus

Glu: Glutamat, Gln: Glutamin, ATP: Adenosin-Triphosphat

Eine beeinträchtigte Astrozytenfunktion würde somit die neurotoxische Wirkung erhöhter synaptischer Glutamatspiegel sowie einen verminderten Flux durch den Glutamat/Glutamin-

Zyklus mit verminderter GABA- und Energiebereitstellung erklären (Sanacora et al., 2003). Diese Dysfunktion bzw. ein Defizit an Glia konnte schon in zahlreichen postmortem Untersuchungen aufgezeigt werden. Gliazellverluste wurden im präfrontalen Kortex (Rajkowska et al., 1999; 2000b), in der Amygdala und im entorhinalen Kortex des Hippocampus (Bowley et al., 2002) bei Patienten mit affektiven Störungen beschrieben. Verschiedene morphometrischen Studien bewiesen eine Volumenreduktion des Hippocampus bei Patienten mit Major Depression sowie bipolar-affektiver Störung (Sheline et al., 1996; Strakowski et al., 1999; Altshuler et al., 2000), welche neben einem Neuronenverlust ebenfalls auf einen Gliazellverlust hindeuten kann. Bei Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der hippocampalen Gesamt-Glutamat-Konzentration der Patienten und dem Lithiumspiegel zeigte unsere Studie eine positive Korrelation im Sinne eines höheren Glutamatgehaltes bei höheren Lithiumspiegeln auf. Dieser Zusammenhang lässt jedoch nicht schlussfolgern, dass mit steigendem Lithiumspiegel die Glutamat-Konzentration im Hippocampus ebenfalls steigt, da unsere Untersuchung nur zu einem einzigen Zeitpunkt stattgefunden hat. Vielmehr lässt sich dadurch verdeutlichen, dass Lithium eventuell zur Einstellung eines für jeden Patienten spezifischen Gleichgewichts des Glutamatgehaltes und somit zu einer Stabilisierung der Gliafunktion und des von Magistretti et al. (1999) beschriebenen „Synapsenmodells“ mit regulärer Bereitstellung von Glutamat und auch GABA für die Neuronenfunktion führen könnte. Eine Veränderung des Glutamatgleichgewichtes könnte zu Systemveränderungen führen, die langfristig das Wiederauftreten von Krankheitssymptomen begünstigen könnten.

Dass Lithium Auswirkungen auf gliale Strukturen zeigt, verdeutlichen Studien, die den Effekt dieser Substanz auf verschiedenen Gliazellen untersuchten. Lithium führt zu einer Erhöhung der Zellproliferation von Astrozyten der Neurohypophyse sowie zu einer erhöhten mitotischen Aktivität in den als periphere Gliazellen bekannten Schwann'schen Zellen (Yoshino und deVries, 1987; Levine et al., 2000).

Einen weiteren Anhaltspunkt für die Wirkung einer Lithiummedikation auf die Astrozytenfunktion liefert der Umstand, dass Gliazellen in der Lage sind, Neurotrophine einschließlich Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) zu produzieren (Ransom und Sontheimer, 1992). Falls Lithium zur Verbesserung und Stabilisierung der Gliafunktion führt, müsste das ebenfalls Auswirkungen auf den BDNF-Gehalt haben. Fukumoto et al. (2001) konnten an einem Rattenmodell zeigen, dass eine chronische Lithiumgabe (14 oder 28 Tage) einen BDNF-Anstieg sowohl im Hippocampus, im Temporallappen als auch im Frontallappen zur Folge hat. Hierdurch wird deutlich, dass Lithium trophische Effekte aufweist, die zu zellulären und somit strukturellen Veränderungen führen können. Es liegt nahe anzunehmen,

dass diese strukturellen Veränderungen die Informationsverarbeitung des Gehirns dahingehend beeinflussen können, dass die während einer Erkrankung auftretende psychopathologische Symptomatik rückläufig ist.

Dixon und Hokin beschrieben in zahlreichen tierexperimentellen Studien die Wirkung von Lithium auf den Glutamathaushalt. Sie konnten zeigen, dass eine chronische Lithiumgabe zu einer Up-Regulation bzw. Stabilisierung der Glutamataufnahme in präsynaptische Nervenendigungen (Synaptosomen) führt (Dixon und Hokin, 1998). Inwieweit diese verbesserte Glutamataufnahme ebenfalls die die Synapse umgebenden Gliazellen betrifft, wurde nicht dargestellt, scheint aber wahrscheinlich. Da Glutamat als exzitatorischer Transmitter bekannt ist, könnte eine Up-Regulation und Stabilisierung seiner Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt einen antimanischen Effekt durch Lithium erklären.

Eine Stabilisierung des Glutamathaushaltes als Mechanismus der therapeutischen Lithiumwirkung wurde bereits von Wood et al. (2004) beschrieben. In einem tierexperimentellen Modell affektiver Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass einer stressinduzierten Abnahme der apikalen Dendritenlänge der CA3-Neuronen des Hippocampus durch eine chronische Lithiumbehandlung vorgebeugt werden konnte. Des Weiteren führte Lithium zu einer Verminderung von Glutamattransporter-1 (GLT-1) mRNA. Diese mRNA gilt als Marker für glutamaterge Aktivität und ist ebenfalls stressinduziert erhöht. Da eine glutamaterge Überaktivität zu exzitotoxischer Zerstörung von Neuronen führen kann (Lee et al., 2002), schlussfolgerten die Autoren aus ihren Ergebnissen auf eine lithiuminduzierte Glutamatstabilisierung. Diese führt zur Prävention des neuronalen Umbaus und der Glutamatrezeptordysregulation (Wood et al., 2004).

Insgesamt muss also deutlich gemacht, dass Lithium eine neuroprotektive Wirkung durch Schutz vor glutamatinduzierter Exzitotoxizität entwickelt, wie es bereits in weiteren tierexperimentellen Untersuchungen dargestellt werden konnte (Nonaka et al., 1998; Hashimoto et al., 2002).

Wenn davon auszugehen ist, dass in akuter Erkrankung erhöhte Glutamatwerte in Remission wieder auf ein mit gesunden Probanden vergleichbares Niveau zurückkehren und dass diese Angleichung mit dem Abklingen einer affektiven Symptomatik verbunden ist, kann von einem positiven Einfluss einer Lithiummedikation auf zahlreiche neurobiochemische Prozesse ausgegangen werden, die an der Regulation der exzitatorischen Neurotransmission beteiligt sind.

Um den möglichen Mechanismus der Lithiumwirkung auf den Glutamatmetabolismus aufzudecken, sind weitere Studien notwendig, welche besonders das Zusammenspiel von

Lithium und Gliazellen umfassen sollten. Deutlich längere Verlaufsstudien mit einem umfangreicheren Patientenkollektiv sollten die Glutamatveränderungen unter einer Lithiumlangzeitmedikation dokumentieren.

Mithilfe der ^1H -MRS sind nur statische Messungen der Metabolitenkonzentrationen möglich. Sie gibt keine Information über die Synthese und Regulierung der Zellmetabolite wieder. Zukünftige Studien sollten daher die ^{13}C -MRS umfassen, eine Methode, die den Weg der Regulation der Glutamat- und GABA-Synthese verdeutlichen kann. Des Weiteren sollten zusätzliche Hirnareale, die neben dem Hippocampus an der Entstehung einer affektiven Symptomatik beteiligt sind, wie z.B. der präfrontale Kortex, näher untersucht werden.

5.3 Vergleich der Testleistungen von Patienten und Probanden sowie Zusammenhang mit dem Lithiumspiegel und der Cortisol-Konzentration

Bei Untersuchung der hippocampalen Gedächtnisleistung konnte mit dem RBMT, der die verbale, semantische Gedächtnisfunktion testet, kein signifikanter Unterschied zwischen bipolar- affektiven bzw. rezidivierend depressiven Patienten in Remission und gesunden Probanden gefunden werden. Der ROCFT, der die non-verbale visuokonstruktive und -spatiale Funktion testet, zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied auf. Einzig bei der verzögerten Wiedergabe im ROCFT konnte ein tendenzieller Unterschied mit schlechterer Wiedergabe durch die Patienten vermerkt werden.

Mithilfe des Testverfahrens des BVMT-R, der ebenfalls Anforderungen an das visuell-räumliche Gedächtnis stellt, konnte eine schlechtere Einspeicherung visueller Reize in das Kurzzeitgedächtnis sowie eine beeinträchtigte verzögerte Wiedergabe aus dem Gedächtnis durch die Patienten aufgezeigt werden. Im Unterschied zum ROCFT weist der BVMT-R eine höhere Sensitivität bzgl. leichter kognitiver Veränderungen auf.

Auch bei Vergleich der Aufmerksamkeitsleistungen zeigten die Patienten ein signifikant schlechteres Reaktions- bzw. Aufmerksamkeitsvermögen auf dargebotene visuelle und akustische Reize im Vergleich zur Probandenpopulation.

Die Untersuchung verschiedener Intelligenzparameter zeigte differente Ergebnisse. Der MWT-B, der die kristalline Intelligenz bestimmt und Wortreihen nutzt, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Probanden auf. Im LPS-3 dagegen, einem Test zur

Bestimmung der fluiden Intelligenz, der die Erkennung bestimmter Systeme in Symbolreihen verlangt, schnitten die Patienten signifikant schlechter ab als die Probanden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Patienten in den Tests, die visuell-räumliche sowie Aufmerksamkeitsparameter beinhalteten, schlechter abschnitten als die Probanden.

Bezüglich der Abhängigkeit der hippocampalen Gedächtnisleistungen vom Lithiumspiegel finden wir keinen Zusammenhang. Es konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen verbaler Gedächtnisleistung und Cortisolspiegel im Sinne einer kognitiven Verschlechterung bei steigendem Cortisolspiegel innerhalb der Patientenpopulation gefunden werden.

Zahlreiche Studien können kognitive Einbußen während akuter Phasen einer bipolar-affektiven Störung sowie einer unipolar depressiven Erkrankung bestätigen. Depressive Patienten beklagen häufig Beeinträchtigungen auf den Gebieten der Aufmerksamkeit, der Konzentration, des Gedächtnisses sowie des Lernens (Weingartner und Silberman, 1982).

So schnitten bipolar sowie unipolar depressive Patienten in Tests zur Untersuchung der verbalen Gedächtnis- und Lernleistung deutlich schlechter ab als gesunde Kontrollpersonen, wobei angemerkt werden muss, dass depressive Patienten mit zugrunde liegender bipolarer Störung sogar beeinträchtigt waren (Wolfe et al., 1987). Bei Untersuchung akut manischer Patienten konnten Sweeney et al. (2000) dokumentieren, dass diese umfangreiche Defizite auf den Gebieten des episodischen und Arbeitsgedächtnisses, der räumlichen Aufmerksamkeit und des Problemlösens hatten, während bipolar und unipolar depressive Patienten Einschränkungen des episodischen Gedächtnisses aufzeigten. Studien akut symptomatischer Patienten mit BPD dokumentieren ebenfalls signifikante Beeinträchtigungen bei Testung der „verbal fluency“, die als Teil der exekutiven Funktionen aufzufassen ist (Martinez-Aran et al., 2002), sowie in verschiedenen Aufmerksamkeitstest (Strauss et al., 1984; Sax et al., 1995).

Trotz des klinischen Bildes einer vollständigen Remission zeigen die Patienten in zahlreichen Studien jedoch weiterhin persistierende Beeinträchtigungen u.a. von Aufmerksamkeit und Gedächtnis über die akuten Phasen einer Depression oder Manie hinaus. Im Folgenden sollen einige Studien vorgestellt werden, die sich mit der Bestimmung solcher neuropsychologischen Parameter in Remission einer BPD beschäftigen.

So konnte bei Vergleich von Parameter wie exekutiver Funktion, Aufmerksamkeit, Konzentration, verbalem und non-verbalem Gedächtnis zwischen Patienten mit einer bipolar-

affektiven Störung und gesunden Kontrollen gezeigt werden, dass alle Patienten, unabhängig von der Krankheitsepisode (manisch, depressiv oder euthym), Defizite im Bereich der exekutiven Funktion und des verbalen Gedächtnisses aufzeigen, d.h. dass diese somit in Remission weiter bestehen können (Martinez-Aran et al., 2004).

Studien, die die Dauer- oder die selektive Aufmerksamkeit testeten, konnten zeigen, dass Patienten mit einer bipolar-affektiven Störung in Remission zwar eindeutig besser abschnitten als schizophrene Patienten, jedoch bei Vergleich mit einer Probandenpopulation stellte sich heraus, dass diese Funktion weiterhin eingeschränkt ist (Addington und Addington, 1997; Clark et al., 2002). Clark et al. untersuchten 30 euthyme BPD-I-Patienten und 30 gesunde Kontrollen. Sie konnten darstellen, dass ein Defizit in der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit auch nach Kontrolle einer milden affektiven Symptomatik bestehen bleibt und dass dieses Defizit mit der Krankheitsprogression korrelierte. Sie interpretierten dieses Ergebnis u.a. mit einer möglichen Beeinträchtigung des rechten präfrontalen Kortex (PFC). Harmer et al. (2002), die ebenfalls die Funktion der konstanten Aufmerksamkeit bei 19 euthymen Patienten untersuchten, bezeichneten dieses Defizit als unabhängig von Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses. Sie betonten ebenfalls eine mögliche Beteiligung der rechten Hemisphäre bei der Entstehung bipolarer Erkrankungen, da der rechte PFC bei der Aufrechterhaltung und Konsolidierung der Aufmerksamkeitsleistungen involviert ist (Vendrell et al., 1995). Ein Einfluss einer Lithiummedikation wurde ausgeschlossen. Dies deckt sich mit dem Ergebnis unserer Studie, die ebenfalls eine deutliche Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsfunktion in Remission einer BPD aufzeigt. Es konnte ebenso kein Zusammenhang zwischen einer Lithiumeinnahme und den Aufmerksamkeitsparametern festgestellt werden.

In einer weiteren Studie wurden 26 Patienten mit einer BPD einer strukturellen Kernspintomographie sowie einer Testbatterie unterzogen, die neben dem Intelligenzniveau das Gedächtnis, Aufmerksamkeit, psychomotorische Performance und Abstraktionsfähigkeiten testete. Die Patienten zeigten sowohl in Aufmerksamkeits- und Konzentrationstests als auch in Tests der Abstraktions- und visuomotorischen Fähigkeiten sowie des verbalen Gedächtnisses ein signifikant schlechteres Ergebnis (Ali et al., 2000). Im Gegensatz dazu konnten wir keine Beeinflussung des verbalen Gedächtnisses finden. Zum einen verwendeten wir mit dem RBMT (Item Geschichte) einen mit dem von Ali et al. verwendeten California Verbal Learning Test (CVLT) nicht zu vergleichenden Test, zum anderen gaben Ali et al. keine deutlichen Remissionkriterien an, so dass eine mögliche bestehende milde affektive Symptomatik das Ergebnis beeinflussen haben könnte. Der CVLT weist eine unterschiedliche Ausrichtung bzgl. der

Austestung kognitiver Domänen, verglichen mit dem RBMT, auf. Sein Schwerpunkt liegt auf dem Lernen bestimmter Wortreihen im Gegensatz zur Geschichte des RBMT.

Darüber hinaus konnte von Ali et al. (2000) eine Assoziation zwischen einem größeren Volumen des rechten Hippocampus und Defiziten des verbalen Gedächtnisses, der konstanten Aufmerksamkeit sowie der „verbal fluency“ eruiert werden, was sie zu der Schlussfolgerung kommen ließ, dass eine manisch-depressive Erkrankung mit einer Asymmetrie temporo- limbischer Hirnstrukturen assoziiert ist, wie bereits von anderen Autoren in morphometrischen Studien beschrieben (Swayze et al., 1992; Hirayasu et al., 1998). In einigen anderen Studien wurde aufgrund einer größeren Beeinträchtigung visuo-räumlicher Funktionen ebenfalls eine relative rechtshemisphärische Dysfunktion während bipolarer Störungen diskutiert. Coffman et al. (1990) untersuchten 30 stabile bipolar-affektive Patienten sowie Kontrollen. Sie konnten diffuse kognitive Störungen mit umfassenderen Defiziten des non-verbalen Gedächtnisses aufzeigen. Da das non-verbale, visuo-räumliche Gedächtnis hauptsächlich rechtshemisphärische sowie das verbale Gedächtnis linkshemisphärische Funktionen widerspiegeln soll (Metzler et al., 2002), interpretierten sie dieses Ergebnis ebenfalls mit größeren Störungen der rechten Hemisphäre.

Bei weiteren Untersuchungen des visuellen bzw. visuospatialen konnte gleichfalls eine deutliche Beeinträchtigung in Remission einer bipolaren Störung dargelegt werden (El-Badri et al., 2001; Rubinsztein et al., 2000). EEG-Ableitungen bei diesen Patienten zeigten Auffälligkeiten in Hirnarealen auf, die in die Verarbeitung visuell-räumlicher Prozesse involviert sind, d.h. bilateral okzipital sowie temporoparietal, hier wiederum rechts (El-Badri et al., 2001). Die Beschreibungen von Einbußen im visuellen Bereich des Gedächtnisses decken sich mit den Befunden unserer Studie, die mithilfe des BVMT-R erhoben wurden. Rubinsztein et al. (2000) hoben dabei die besondere Bedeutung struktureller und funktioneller Störungen im Temporallappen, besonders im Hippocampus und der Amygdala, bei der Entstehung der Erkrankung als mögliche Erklärung der kognitiven Dysfunktionen hervor. Sie konnten jedoch einen möglichen Einfluss einer psychotropen Medikation, meist Lithium, nicht ausschließen.

Andere Studien, die wie wir den ROCFT zur Testung des visuospatialen und –konstruktiven Gedächtnisses heranzogen, deckten dahingegen keine Unterschiede zwischen bipolar-affektiv erkrankten Patienten in Remission und Probanden auf (Jones et al., 1994; van Gorp et al., 1998; Ferrier et al., 1999). Wir konnten mit diesem Test allenfalls eine geringe Tendenz mit schlechterem Ergebnis durch die Patienten herausstellen, was zum einen in einer zu geringen Stichprobengröße begründet sein kann. Zum anderen scheint der ROCFT allein eventuell nicht ausreichend zu sein, um geringe Defizite in diesem Bereich aufzuzeigen, da mit dem BVMT-R

eine deutlich schlechtere visuelle Gedächtnisleistung der Patienten dargestellt werden konnte. Der BVMT-R scheint geringere Einbußen auf dem Gebiet des visuell-räumlichen Gedächtnisses sensibler zu dokumentieren.

Untersuchungen der verbalen Gedächtnisleistung demonstrierten ebenso Defizite dieser Leistung bei euthymen bipolaren Patienten (Atre-Vaidya et al., 1998; van Gorp et al., 1998; Martinez-Aran et al., 2004). Die Arbeitsgruppe um van Gorp konnte bei Vergleich der deklarativen mit der prozeduralen Gedächtnisleistung eine alleinige deutliche Beeinträchtigung der ersteren finden (van Gorp et al., 1999). Dieses Ergebnis verdeutlicht eine Beeinflussung von Gedächtnissystemen, die den Temporallappen sowie Hippocampus involvieren, da diese an der Regulation des deklarativen Gedächtnisses beteiligt sind. Des Weiteren betonen die Autoren eine mögliche Verwicklung einer während depressiver und manischer Phasen bestehenden Hypercortisolämie mit dadurch folgender Schädigung des Hippocampus (siehe S. 87ff), wie es bereits in zahlreichen Studien beschrieben wurde (Landfield et al., 1978; Wolkowitz et al., 1990; Lupien et al., 1998).

Wie zuvor bereits beschrieben, konnte unsere Studie auch Defizite im Bereich des hippocampalen Gedächtnisses aufzeigen. Mit dem BVMT-R konnten deutliche Einbußen der visuell-kognitiven Funktion dargestellt werden. Bei Testung des verbalen Gedächtnisses mithilfe des RBMT wurde jedoch kein Unterschied zwischen Patienten und Probanden eruiert. Es muss dabei bedacht werden, dass dieser Test (RBMT), der sich des Wiedergebens einer erzählten Geschichte bedient, kaum mit den in den bisher erwähnten Studien durchgeführten Tests der verbalen Kognition, wie z.B. dem California Verbal Learning Test (CVLT) oder Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), verglichen lässt, da diese mit dem Lernen und Erinnern von Wortlisten verbunden sind. Das Erinnern einer Geschichte dagegen beinhaltet auch das Erfassen und Wiedergeben eines Kontextes, was das Einspeichern erleichtert. Jones et al. (1994), die ebenfalls das verbale Gedächtnis mithilfe des Wiedergebens einer kurzen Geschichte testeten, konnten auch keine Unterschiede zwischen bipolar-affektiven Patienten in Remission und Probanden erheben.

Zum Vergleich des allgemeinen Intelligenzniveaus zogen wir zwei kurze Tests heran, die eine Schätzung des Intelligenzquotienten lieferten. Bei Testung der fluiden Intelligenz mithilfe des LPS-3 konnten wir einen Unterschied zwischen Patienten und Probanden zu Ungunsten der Patienten herausstellen. Die Bearbeitung des LPS-3 setzt die Aufnahme visueller Symbole sowie deren Verarbeitung und Erkennen von Gesetzmäßigkeiten voraus. Es ist dabei unsere

Interpretation, dass dieses Ergebnis möglicherweise durch das bereits zuvor beschriebene Defizit im visuell-kognitiven Bereich zu erklären ist. Einbußen der visuell-kognitiven Funktion könnten das Lösen der Aufgabe beeinträchtigen, da der Untertest 3 des LPS „visuell Begabte“ bevorzugt (Horn, 1962). Die Testung der kristallinen Intelligenz (MWT-B), die Wortreihen nutzte, ergab keinerlei Unterschiede. Auch hier muss erwähnt werden, dass wir wiederum differente Tests benutzten als die im Folgenden erwähnten Studien, die sich meist der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) oder des National Adult Reading Tests (NART) bedienten. Diese bieten eine umfassende Auskunft über das allgemeine Intelligenzniveau, welche wir aufgrund der langen Testdauer vermeiden wollten. Die Mehrzahl der Studien konnte keine Unterschiede des allgemeinen Niveaus zwischen bipolaren Patienten in Remission und Gesunden widerspiegeln, was mit einer geringen Beeinflussung der allgemeinen intellektuellen Funktion durch die Krankheit begründet werden kann (Coffman et al., 1990; Ali et al., 2000; Rubinsztein et al., 2000). Die von uns untersuchten kurzen Ausschnitte können somit keine umfangreiche Darstellung des Intelligenzniveaus der teilnehmenden Personen liefern.

Dass diese zahlreichen Studien jeweils Defizite unterschiedlicher Funktionen aufzeigen, ist z.T. sowohl in den differenten Remissionskriterien als auch in der Vielzahl der verschiedenen verwendeten Tests begründet. Trotzdem können einige Autoren eine beeinträchtigte kognitive Funktion in Abhängigkeit von der Anzahl der erlebten Episoden bzw. Schwere der Krankheit (van Gorp et al., 1998; Kessing, 1998; Fossati et al., 2004) sowie einen Zusammenhang mit bestimmten Krankheitskriterien, wie Anhedonie (Atre-Vaidya et al., 1998) und psychotischen Symptomen (Albus et al., 1996) darstellen. Zudem muss betont werden, dass eine Überlappung der einzelnen kognitiven Funktionen, die mit den verschiedenen Tests beurteilt werden sollen, eine Interpretation deutlich erschwert.

Alle hier aufgeführten Studien stellen kognitive Einbußen unterschiedlicher Leistungsbereiche und differenten Ausmaßes während einer bipolar-affektiven Störung in Remission heraus. Dabei sind bereits verschiedene Erklärungsansätze beschrieben worden. Es gibt zahlreiche Befunde, die auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten Cortisolwerten, Hippocampusschäden und Gedächtnisdefiziten hinweisen. Während einer Depression konnte gezeigt werden, dass Patienten eine Hypercortisolämie bzw. eine verminderte Cortisol-Suppression nach Dexamethason-Gabe aufweisen (Board et al., 1957; Heuser et al., 1994; Stokes 1995). Eine Erhöhung zirkulierender endogener und exogener Corticoide ist mit kognitiven Einbußen assoziiert (Wolkowitz et al., 1990). Diese verstärkte Aktivierung des HHN-Systems mit Erhöhung der Glucocorticoide führt

zu strukturellen und funktionellen Veränderungen des Hippocampus. Glucocorticoide verursachen eine Atrophie dendritischer Prozesse (Woolley et al., 1990) sowie eine Zerstörung von CA3-Neuronen des Hippocampus, sie verschlechtern Hypoxie-Hypoglykämie-Zustände (Sapolsky, 1996) und führen zu einer Inhibition der LTP (Foy et al., 1987). Des Weiteren führt eine Hypercortisolämie zu beeinträchtigter Neurogenese im hippocampalen Gyrus dentatus (Kempermann, 2002). In tierexperimentellen Studien konnte eine signifikante Korrelation zwischen Plasma-Corticosteron-Werten und der hippocampalen Degeneration gefunden werden (Landfield et al., 1981; 1990). Auch in humanen Studien konnte eine Hypercortisolämie in eine Atrophie des Hippocampus münden (Starkman et al., 1992; Lupien et al., 1998). Diese durch Corticoide hervorgerufenen strukturellen und morphologischen Veränderungen können somit zu Funktionsstörungen des Hippocampus führen, was sich unter anderem in einer gestörten deklarativen Gedächtnisfunktion widerspiegelt (Newcomer et al., 1999). Kirschbaum et al. (1996) sowie Newcomer et al. (1994) konnten eine Cortisol-induzierte Verschlechterung der deklarativen Kognition bei Gesunden darstellen. Bei Patienten mit Cushing-Syndrom wurden gleichfalls kognitive Beeinträchtigungen beschrieben (Starkman et al., 1992), auch depressive Patienten mit einer Dysregulation des HHN-Systems zeigen Gedächtnisdefizite auf (Rubinow et al., 1984). So konnte in unserer Studie eine signifikante negative Korrelation zwischen der verbalen Gedächtnisleistung der Patienten und dem um 07.00 bzw. 07.30 Uhr gemessenen Cortisolspiegel erhoben werden, d.h. mit zunehmender Cortisol-Konzentration schnitten die Patienten schlechter im RBMT-Item Geschichte ab. Rubinow et al. (1984), die 21 bipolare und 8 unipolare depressive Patienten untersuchten, konnten ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen der gemessenen Cortisol-Konzentration und den Fehlern im durchgeführten Test aufzeigen.

Wir konnten nach Durchführung hippocampusabhängiger Gedächtnistests gleichfalls auf eine Beeinträchtigung der Funktion dieses Hirnareals während einer BPD schließen. Die Defizite in den Aufmerksamkeitsleistungen, die auf Störungen im Bereich des präfrontalen Kortex hinweisen, sind während des Auftretens bipolarer Störungen ebenfalls typisch (Clark et al., 2002; Harmer et al., 2002). Durch reziproke neuroanatomische Verbindungen zwischen präfrontalem Kortex und temporo-limbischen Netzwerken (Ferrier und Thompson, 2002) kann die Läsion der einen Struktur zu Läsionen bzw. funktionellen Beeinträchtigungen der anderen Struktur führen (Sheline et al., 2000).

Einen weiteren Erklärungsansatz für das Bestehen kognitiver Einbußen in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv liefert der Umstand, dass alle Patienten unter einer Medikation

mit Lithium standen. Einige Studien haben von einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses, der Vigilanz und Aufmerksamkeit unter einer Lithiumtherapie berichtet (Shaw et al., 1987; Kocsis et al., 1993). Reus et al. (1979) konnten ebenfalls Einbußen im verbalen Langzeitgedächtnis bei lithiummedizierten bipolar-affektiv erkrankten Patienten in Remission im Vergleich mit unmedizierten Patienten erheben. Eine weitere Arbeitsgruppe konnte bei Lithiumlangzeitbehandelten eine durch dieses Medikament induzierte Verzögerung der Informationsverarbeitung nachweisen (Lund et al., 1982).

Es existieren jedoch auch gegensätzliche Aussagen. So konnten Squire et al. (1980) nach einer 2-wöchigen Lithiumeinnahme psychiatrischer Patienten zwar eine Verlangsamung der motorischen Performance jedoch keine Beeinflussung des visuellen und verbalen Gedächtnisses aufzeigen. Nach einer Einnahmezeit von 4 bzw. 12 Monaten konnte gleichfalls keine Verschlechterung des Kurzzeit- sowie Langzeitgedächtnisses bei Patienten mit prophylaktischer Lithiummedikation festgestellt werden (Smigan und Perris, 1983). Bei Beobachtung lithiumeinnehmender Patienten mit einer BPD über einen Zeitraum von 6 Jahren konnten Engelsmann et al. (1988) darlegen, dass lediglich in einem Untertest der durchgeführten Testbatterie eine signifikante, jedoch klinisch nicht relevante, Einschränkung der Gedächtnisleistung aufgetreten ist.

Auch wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lithiummedikation und den Leistungen in den Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstests eruieren, was eher für die Beeinflussung der Kognition durch die Erkrankung selbst als durch die Medikation spricht.

Alle hier beschriebenen Studien zeigen deutliche, wenn auch unterschiedliche Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen auf, die in Remission einer bipolar-affektiven Erkrankung fortbestehen.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung, die die Funktion bestimmter Hirnareale, wie z.B. des Hippocampus oder des präfrontalen Kortex widerspiegeln, geben Auskunft über die strukturelle Integrität dieser Areale. Dabei ist eine Störung in einem Hirngebiet nicht als losgelöst von dem anderen zu betrachten, da durch zahlreiche neuroanatomische Netzwerke eine funktionelle Beeinträchtigungen des einen zu Defiziten des anderen führen kann.

Es sollten weitergehend funktionelle Kernspinuntersuchungen folgen, die durch Messung der Aktivierung innerhalb bestimmter Hirnareale während einer neuropsychologischen Testung zur Aufklärung des pathophysiologischen Hintergrundes einer gestörten Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktion bei bipolar-affektiv erkrankten Patienten beitragen könnten.

5.4 Vergleich der Speichel-Cortisol-Konzentrationen von Patienten und Probanden

Der Vergleich der Speichel-Cortisol-Konzentrationen von Patienten und gesunden Probanden ergab einen ähnlichen Verlauf der Basal-Cortisolwerte um 07.00, 11.00, 15.00 und 21.00 Uhr. Lediglich zum Zeitpunkt der physiologischen morgendlichen Reaktion mit Anstieg der Cortisolwerte gegen 07.30 Uhr zeigten die lithiummedizierten Patienten eine signifikant reduzierte Konzentration der Speichel-Cortisolwerte auf, so dass hier eine deutliche Abflachung der Verlaufskurve mit einem geringeren Anstieg der Aufwach-Cortisolwerte beobachtet werden kann. Des Weiteren konnte bei Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den z-transformierten Basal-Cortisol-Konzentrationen der Patienten und dem Lithiumspiegel eine negative Korrelation im Sinne einer Abnahme des Cortisolspiegels mit steigendem Lithiumspiegel ermittelt werden.

Das HHN-System kontrolliert die Sekretion der Glucocorticoide und ist somit an der Regulation der Körperreaktionen auf Stresssituationen beteiligt (El Khoury et al., 2003). Eine Dysregulation des HHN-Systems bei affektiven Erkrankungen mit einer verminderten Cortisol-Suppression nach Dexamethason-Gabe sowie Hypercortisolämie wurde bisher häufig dokumentiert (Board et al., 1957; Heuser et al., 1994; Cassidy et al., 1998; Cervantes et al., 2001). Die Auswirkungen der Hyperaktivität des HHN-Systems mit erhöhten Cortisol-Konzentrationen wurden z.T. bereits unter 5.3. beschrieben. Glucocorticoide führten im Tiermodell zu einem Verlust hippocampaler Neurone und Glucocorticoidrezeptoren. Da der Hippocampus an der negativen Feedbackregulation des HHN-Systems beteiligt ist, folgt diesem eine Disinhibition des Systems mit einer weiteren Erhöhung der ACTH- und Cortisolwerte (Sapolsky et al., 1985). Des Weiteren führt eine Zunahme des Cortisolspiegels zu einer Involution dendritischer Prozesse, besonders der hippocampalen CA3-Neuronen (Wolkowitz und Reus, 1999), zu einer beeinträchtigten Neurogenese im hippocampalen Gyrus dentatus (Kempermann, 2002) sowie zur Inhibition der LTP (Foy et al., 1987). Zudem beeinträchtigen sie die Kapazität des Gehirns auf Schädigungen durch Hypoxie/Ischämie, Hypoglykämie und Sauerstoffradikale angemessen zu reagieren (Sapolsky, 1996). Einen weiteren Hinweis auf die neurotoxischen Effekte der Corticoide liefert das Ergebnis einer Studie, die eine hippocampale Atrophie in Korrelation mit der Plasma-Cortisol-Konzentration bei Patienten mit Cushing Syndrom aufzeigen konnte (Starkman et al., 1992). Diese Hippocampusatrophie mit steigendem Cortisolspiegel konnte von Lupien et al. (1998) verifiziert werden. Studien, die bipolare und unipolare Patienten

untersuchten, stellten ebenfalls eine Atrophie dieser Hirnregion fest (Swayze et al., 1992; Sheline et al., 1996; 1999).

Die durch Glucocorticoide hervorgerufenen pathologischen Veränderungen können somit zu Funktionsstörungen des Hippocampus führen, was sich unter anderem in einer gestörten deklarativen Gedächtnisfunktion widerspiegeln kann (Newcomer et al., 1994), die gleichfalls bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung beobachtet wird (van Gorp et al., 1999).

Der genaue Wirkmechanismus einer Lithiummedikation bei Behandlung bipolarer sowie rezidivierender depressiver Erkrankungen ist unbekannt. Bisher wurde eine Modulation synaptischer Vorgänge mit Beeinflussung der glutamatergen und GABAergen Neurotransmission sowie der dopaminergen, cholinergen und serotonergen Aktivität diskutiert (Carli und Reader, 1997; Jope, 1999). Des Weiteren wurden Lithiumeffekte bei der Regulation der Signaltransduktion sowie der Genexpression aufgezeigt (Jope, 1999).

Vor dem Hintergrund des Wissens um erhöhte Basal-Cortisolwerte in akuter Erkrankung (Belanoff et al., 2001; El Khoury et al., 2003), konnte in der von uns durchgeführten Studie dargelegt werden, dass Lithium zusätzlich einen Einfluss auf eine veränderte Aktivität des HHN-Systems ausübt. Wir konnten zeigen, dass remittierte Patienten mit einer länger als 3 Jahre andauernden prophylaktischen Lithiumeinnahme ein mit alters-, geschlechts- und bildungsgematchten Kontrollpersonen vergleichbares Tagesniveau des Basal-Cortisolspiegels mit jedoch geringerem morgendlichem Anstieg aufzeigen. Dass dieser Umstand der vergleichbaren Basalwerte auf einer möglichen Lithiumwirkung beruht, zeigt der Befund der statistisch signifikanten negativen Korrelation der z-transformierten Basal-Cortisol-Konzentrationen mit dem Lithiumspiegel im Sinne einer Abnahme des basalen Cortisolspiegels mit steigendem Lithiumspiegel. Dieser Fakt könnte somit zu der Annahme führen, dass Lithium das Stresssystem gemessen an der basalen Cortisolsekretion derart beeinflussen könnte, dass eine Abnahme der in akuter Erkrankung erhöhten Basalwerte eintritt. In Bezug auf die in der Fragestellung geäußerten These einer möglichen Normalisierung zuvor erhöhter Glucocorticoid-Konzentrationen ließe sich schlussfolgern, dass Lithium durch eine Langzeiteinnahme eine mögliche protektive Wirkung durch Regulierung der in akuten Krankheitsphasen bestehenden Hyperaktivität des HHN-Systems aufzeigen könnte. Dabei könnte besonders die basale Cortisolsekretion mit neurotoxischer Wirkung durch erhöhte Corticoide beeinflusst werden. Diese mögliche Normalisierung zuvor veränderter biologischer Prozesse wurde von uns bereits nach Darstellung der spektroskopischen Daten von NAA und Glutamat favorisiert. Hierbei konnte bei remittierten Patienten ebenfalls eine Angleichung in akuter Erkrankung veränderter

NAA- bzw. Glutamatwerte an mit Probanden vergleichbare Werte verbunden mit abklingender affektiver Symptomatik aufgezeigt und damit der positive Einfluss dieses Medikamentes auf zahlreiche neurobiologische und biochemische Prozesse verdeutlicht werden.

Es muss jedoch hinzugefügt werden, dass der im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant geringere frühmorgendliche physiologische Anstieg der Cortisol-Konzentration bei den Patienten auf eine weiterhin bestehende Dysregulation des adrenocorticalen Systems hinweisen kann. Solch ein Verlauf der Cortisol-Aufwachreaktion, die innerhalb der Patientenpopulation zwar vorhanden, jedoch deutlich geringer ausgeprägt ist als bei den gesunden Kontrollpersonen, konnte bereits während des Auftretens eines chronischen Ermüdungssyndroms festgestellt werden (Roberts et al., 2004). Roberts et al. schlussfolgerten, dass diese weiterhin bestehende Beeinträchtigung des HHN-Systems mögliche Einbußen bei der Reaktion auf akute Stressoren beschreiben könnte. Des Weiteren könnten ein gestörter Schlaf, eine reduzierte physische Aktivität sowie psychiatrische Komorbiditäten und Medikation verantwortlich sein.

Das HHN- System ist durch eine stabile zirkadiane Rhythmik mit Cortisol-Maxima in den frühen Morgenstunden zur Zeit des Erwachens und Minima gegen Mitternacht charakterisiert (Weitzman, 1976). In zahlreichen Studien konnte ein rascher Anstieg des Cortisolspiegels um 50-60% innerhalb von 30 Minuten nach dem Aufwachen dargestellt werden (Linkowski et al., 1993; Wüst et al., 2000b). Dabei ist dieser Anstieg von der Zeit des Erwachens, der Schlafdauer und -qualität sowie den morgendlichen Aktivitäten unabhängig (Wüst et al., 2000a). Diese Cortisol-Aufwachreaktion kann als Marker für die adrenocorticale Aktivität herangezogen werden (Wüst et al., 2000b).

Trotz normalisierter basaler Cortisolwerte während einer langjährigen Lithiummedikation zeigt unsere Studie eine weiterhin bestehende Beeinträchtigung der Aktivität des HHN-Systems durch eine reduzierte Aufwachreaktion im Vergleich zu Gesunden an. Diese Beeinträchtigung könnte einerseits im Sinne einer Einschränkung der biologischen Flexibilität dieses Systems mit dem Bestehen einer „biologischen Narbe“ nach mehrmaligen erlebten Krankheitsepisoden interpretiert werden und somit Ausdruck eines „Trait Markers“ der bipolar-affektiven Erkrankung sein. Wie bei Roberts et al. (2000) beschrieben wurde, könnte dieser Zustand auf vorhandene Einbußen während der Reaktion auf akute Stressoren hinweisen.

Zum anderen könnte jedoch auch das Lithium selbst zur Beeinflussung der Cortisol-Aufwachreaktion mit geringerem physiologischen Anstieg der Glucocorticoide beitragen. Bei einer Untersuchung von 6 gesunden Kontrollpersonen, deren Serum-Cortisol-Konzentration

während einer 13tägigen Placebo- sowie 14tägigen Lithiumeinnahme mehrfach bestimmt wurde, konnte aufgezeigt werden, dass die Cortisollevel bei Lithiumeinnahme um 08.00 Uhr morgens signifikant niedriger waren als unter Placebo. Der Wert um 21.00 Uhr abends zeigte dagegen keinerlei Differenz auf, so dass hier eher von einer Beeinflussung der Aufwachreaktion als von einem allgemein cortisolsenkenden Effekt der Medikation ausgegangen werden kann (Halmi et al., 1972). Die Reaktion der Serum-Cortisolwerte auf exogen zugeführtes ACTH war in beiden Gruppen gleichwertig, so dass die Autoren eher auf eine Beeinflussung des zirkadianen Cortisol-Sekretionsrhythmus durch Lithium als auf eine verbesserte Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf ACTH schlossen.

Eine signifikant geringere Plasma-Cortisol-Konzentration bei lithiumeinnehmenden Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zum Zeitpunkt 08.00 Uhr konnten ebenfalls Mühlbauer und Müller-Oerlinghausen (1985) dokumentieren. Sie untersuchten 11 manisch-depressive Patienten im symptomfreien Intervall ihrer Erkrankung mit einer Lithiumbehandlung von $6,3 \pm 4,4$ Jahren sowie gesunde Probanden. Sie konnten somit wahrscheinlich gleichfalls eine beeinträchtigte Cortisol-Aufwachreaktion aufzeigen, wobei hier gleichfalls nicht zwischen einem cortisolsenkenden Lithiumeffekt und einem krankheitsbedingten Bestehen einer Beeinträchtigung des HHN-Systems differenziert werden kann. Eine Erklärung für dieses Resultat wurde von den Autoren jedoch nicht dargelegt. Durch die fehlende Darstellung des Cortisol-Tagesverlaufes kann hier jedoch auch nicht zwingend von einem senkenden Effekt der Lithiummedikation auf einen erhöhten Cortisolspiegel bzw. von einer Normalisierung der Basal-Glucocorticoidwerte ausgegangen werden.

Eine weitere Studie, die die Auswirkung von Lithium auf den Cortisolspiegel analysierte, inkludierte 53 Patienten in Teilremission nach einer akuten Phase ihrer Erkrankung. Neunzehn dieser Patienten wiesen die Diagnose einer bipolaren Störung, 16 einer unipolaren und 6 einer rezidivierenden Depression auf. Die Serum-Cortisolwerte wurden um 07.00 Uhr und 19.00 Uhr vor Beginn einer Langzeitlithiumbehandlung sowie nach 4 und 12 Monaten ermittelt. Die 12monatige Einnahme des Medikamentes führte auch hier zu einer alleinigen signifikanten Abnahme des morgendlichen gemessenen Cortisolspiegels, so dass hier eher von einer Beeinflussung der Cortisol-Aufwachreaktion durch das Lithium als von einem allgemein senkenden Effekt ausgegangen werden kann. Durch den fehlenden Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen kann kein Rückschluss auf eine weiterhin bestehende Dysregulation des adrenocorticalen Systems gezogen werden. Eine besondere Ausprägung der Abnahme des

Cortisolspiegels wurde bei Patienten mit einer deutlichen depressiven Symptomatik vor Beginn der Therapie beobachtet, so dass die Autoren ihr Resultat auf den indirekten Beitrag des Lithiums zur Verbesserung der Psychopathologie und depressiven Symptomatik zurückführten (Smigan und Perris, 1984).

Bei Vergleich unmedizierter akut bipolar-depressiver Patienten, bipolar-depressiver Patienten nach einer einmonatigen Citalopram-Einnahme, euthymer bipolarer Patienten mit mindestens einjähriger Lithiummedikation sowie gesunden Kontrollen konnte aufgezeigt werden, dass nur in der unmedizierten depressiven Patientenpopulation eine Erhöhung der Cortisolwerte vorlag. Die Citalopram-Responder sowie Lithiumpatienten wiesen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe auf, was hier auf einen Einfluss der Medikation auf die normalisierten Cortisolwerte hindeuten kann (El Khoury et al., 2003). Dieses Resultat stimmt somit mit dem Befund unserer Studie in Bezug auf einen möglichen glucocorticoidsenkenden Effekt bzw. eine Beeinflussung der basalen Cortisolsekretion durch die Lithiummedikation überein.

Eine Langzeitlithiummedikation könnte neben der Beeinflussung des basalen Cortisolniveaus die zirkadiane Variation des Cortisolspiegels durch Senkung des morgendlichen Peaks dämpfen (Halmi et al., 1972; Smigan und Perris, 1984; Mühlbauer und Müller-Oerlinghausen, 1985) und so zu einer Normalisierung erhöhter Cortisol-Konzentrationen während einer bipolar-affektiven Erkrankung (El Khoury et al., 2003) beitragen. Eine Senkung des morgendlichen Peaks unter das Niveau einer gesunden Kontrollgruppe, wie das Ergebnis unserer Studie sowie von Mühlbauer und Müller-Oerlinghausen (1985) darstellt, könnte allerdings für eine in Remission einer affektiven Erkrankung weiterhin bestehende Dysregulation des HHN-Systems im Sinne einer „biologischen Narbe“ mit Einschränkung der biologischen Flexibilität sprechen.

Tierexperimentelle Studien weisen auf eine Beeinflussung der zirkadianen Rhythmik der Cortisolsekretion mit Phasenverschiebung und Periodenverlängerung durch Lithium hin (McEachron et al., 1982; Wehr und Wirz-Justice, 1982), so dass möglicherweise die Verlangsamung der oszillatorischen Frequenzen der zirkadianen Hormonsekretion die Lithiumwirkung erklären könnte.

Eine in akuter Erkrankung aufgezeigte Hypercortisolämie (El Khoury et al., 2003) sowie ein in unserer Studie festgestelltes mit gesunden Probanden vergleichbares basales Cortisolniveau in Remission könnten somit auf eine Cortisolsenkung bzw. Beeinflussung des basalen Cortisolspiegels durch eine langjährige Lithiumeinnahme hinweisen. Dabei ist die Möglichkeit

der Beeinflussung der zirkadianen Variation des Cortisolspiegels durch deutlichere Senkung des morgendlichen Peaks zu berücksichtigen.

Zum anderen könnte dieser geringer ausgeprägte morgendliche Cortisolanstieg der lithiummedizierten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen natürlich auf eine auch in Remission weiterhin bestehenden Dysregulation des HHN-Systems (Wüst et al., 2000b) mit eingeschränkter Flexibilität im Sinne einer „biologischen Narbe“ nach jahrelanger Erkrankung hindeuten und somit Ausdruck einer Einschränkung der Reaktionsfähigkeit auf akute Stressoren sein (Roberts et al., 2004).

Es lässt sich jedoch weiterhin nicht eindeutig klären, ob ein Zusammenhang zwischen einer Lithiummedikation und einem normalisierten basalen Cortisolniveau besteht oder ob eine alleinige psychopathologische Verbesserung diesen Effekt begründet (Smigan und Perris, 1984). Des Weiteren kann nicht zwischen einer Senkung des morgendlichen Cortisol-Peaks durch die Lithiumeinnahme und einer bestehen bleibenden HHN-Dysregulation differenziert werden. Daher sollten weitere Studien folgen, die diesen Zusammenhang anhand umfangreicherer Patientenkollektive, eventuell auch nach Absetzen einer Lithiummedikation, untersuchen.