

6 Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit war die Untersuchung der Auswirkungen einer Lithium-Langzeittherapie auf neurochemische Metabolite des Hippocampus, auf die hippocampusgeprägte Gedächtnisfunktion sowie das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HHN-System).

Es wurden 21 Patienten in Remission einer bipolar-affektiven Störung und 19 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Dabei wurden eine 3T-Kernspinspektroskopie, eine Bestimmung der Speichel-Cortisol-Konzentration sowie eine neuropsychologische Testung zur Erfassung bestimmter kognitiver Leistungen durchgeführt.

Die spektroskopische Untersuchung des Hippocampus zeigte weder Unterschiede der gemessenen N-Acetyl-Aspartat-(NAA) noch der Glutamat-Konzentrationen zwischen den Patienten mit mindestens 3-jähriger Lithiummedikation und den gesunden Probanden auf.

NAA gilt als Marker für neuronale Integrität und Funktion. Vor dem Hintergrund verminderter NAA-Werte in akuten Krankheitsepisoden sowie einer kurzfristigen Zunahme dieses Metaboliten und reparativer Faktoren (bcl-2 und BDNF) nach kurzzeitiger Lithiumeinnahme kann festgehalten werden, dass Lithium möglicherweise zur Wiederherstellung eines physiologischen Ausgangszustandes beiträgt. Langfristig könnte eine Lithiummedikation somit über verschiedene reparative Vorgänge zum Rückgang einer zellulären Dysfunktion und Wiederherstellung der neuronalen Integrität und Viabilität mit Angleichung der NAA-Werte und Abklingen einer klinischen Symptomatik führen.

Bei Untersuchung der Glutamat-Konzentration im Hippocampus konnte neben einem fehlenden Unterschied zwischen Patienten und Probanden eine positive Korrelation zwischen hippocampaler Glutamat-Konzentration der Patienten und dem Lithiumspiegel erhoben werden. Dabei zeigte sich ein höherer Glutamatgehalt bei erhöhtem Medikamentenspiegel.

Unter Berücksichtigung einer Erhöhung der Glutamat-Konzentration in akuten Krankheitsphasen könnte eine Angleichung an Probandenwerte in Remission, wie sie in unserer Studie dargelegt wurde, eine Stabilisierung des dysregulierten Glutamathaushaltes bedeuten. Die langfristige Lithiumeinnahme könnte zu einer Verminderung der durch erhöhte Glutamat Spiegel hervorgerufenen exzitotoxischen Effekte führen und somit neurobiochemische Prozesse beeinflussen, die zum Ausgleich eines glutamatergen Ungleichgewichtes führen könnten. Es bleibt dann nachzufragen, ob nachgeschaltet eine klinische Besserung eintritt. Auch die in verschiedenen Studien beschriebene Verminderung des Glutamatgehaltes während akuter

Erkrankung mit nachfolgender Angleichung an Probandenwerte in Remission deutet auf eine Stabilisierung des Systems hin, wobei hier anzumerken bleibt, dass weder die Zu- noch die Abnahme der Glutamatwerte auf dem Weg zur Remission sondern allein die Wiederherstellung des Gleichgewichts die bedeutende Rolle zu spielen scheint. Dass dieses Gleichgewicht eines für jeden Patienten spezifisches darstellt, könnte die positive Korrelation zwischen dem Glutamat Spiegel und der Lithiumkonzentration zeigen. Durch den einmaligen Messzeitpunkt kann hier jedoch nicht geschlussfolgert werden, dass ein steigender Lithiumspiegel eine zunehmende Glutamat-Konzentration verursacht, sondern dass eher einer hoher Lithiumspiegel einen höheren Glutamatgehalt nach sich zieht. Vor dem Hintergrund des Einflusses der Gliazellen auf den Glutamatmetabolismus sowie möglicher Dysfunktionen dieser Zellen während affektiver Erkrankungen könnte Lithium u.a. durch Einwirkung auf die Gliazellfunktion zur Stabilisierung des Glutamatmetabolismus mit nachfolgendem Rückgang einer affektiven Symptomatik beitragen. Hierbei könnten trophische Effekte der Medikation eine Rolle spielen.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung bezüglich kognitiver sowie Aufmerksamkeitsleistungen konnten in Remission einer BPD weiterhin bestehende Einbußen im Bereich des visuell-räumlichen Gedächtnisses und der Aufmerksamkeitsleistung, die neuroanatomisch im präfrontalen Kortex (PFC) zu finden ist, aufzeigen. Zudem konnte eine negative Korrelation zwischen dem Cortisolspiegel und der verbalen Gedächtnisleistung belegt werden. Neben den schädigenden Einflüssen einer erhöhten Glucocorticoid-Konzentration auf den Hippocampus und seine Funktionen werden dabei auch die Effekte einer langfristigen Lithiummedikation auf hippocampale Gedächtnisleistungen diskutiert. Durch zahlreiche reziproke neuroanatomische Verbindungen zwischen temporolimbischen Strukturen und dem PFC könnten hierbei auch die Einbußen auf dem Gebiet der Aufmerksamkeit erklärt werden.

Der Vergleich der Speichel-Cortisol-Konzentrationen von Patienten und Probanden ergab ein ähnliches Niveau der Basal-Cortisolwerte, einen geringer ausgeprägten morgendlichen Cortisolanstieg bei den Patienten sowie eine Abnahme des Cortisol-Konzentrationen mit steigendem Lithiumspiegel. Vor dem Hintergrund der Studienlage und der in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass eine langjährige Lithiumtherapie eine in akuter Erkrankung bestehende Hypercortisolämie mit strukturellen und funktionellen Veränderungen des Hippocampus positiv beeinflussen könnte. Zum anderen muss jedoch verdeutlicht werden, dass der geringer ausgeprägte morgendliche Anstieg auf eine

weiterhin bestehende Dysregulation des HHN-Systems im Sinne einer „biologischen Narbe“ nach jahrelanger Erkrankung hinweisen kann.