

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. med. P. Falkai
Zentrum für Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

MRT-volumetrische Untersuchung
des Thalamusvolumens bei Patienten mit einer
bipolaren affektiven Störung oder einer Schizophrenie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Barbara Veronika Flaig

aus
Tübingen

Göttingen 2009

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Falkai

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Allgemeines Vorwort	6
1.2 Bipolare affektive Störung	6
1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie	6
1.2.2 Symptome	6
1.2.3 Therapie	7
1.2.4 Bipolare affektive Störung und Thalamus	8
1.2.4.1 Zusammenhang zwischen Thalamus und bipolarer Störung	8
1.2.4.2 Überblick über bisherige MRT-Studien	8
1.3 Schizophrenie	8
1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie	8
1.3.2 Symptome	9
1.3.3 Thalamus und Schizophrenie	9
1.3.3.1 Zusammenhang zwischen Thalamus und Schizophrenie	9
1.3.3.2 Überblick über bisherige MRT-Studien	10
1.4 Thalamus	11
1.4.1 Aufbau	11
1.4.2 Überblick über die Funktionen	11
1.5 Ziel der Arbeit	12
2. Methodik	13
2.1 Probandenkollektiv	13
2.2 Bildgebung	13
2.3 Auswertung der MRT-Bilder	14

2.3.1	Erstellung der ROIs	14
2.3.2	Berechnung des Volumens	15
2.4	Statistische Analyse	15
3.	Ergebnisse	16
3.1	Gruppe der Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung	16
3.1.1	Deskriptive Statistik	16
3.1.2	Gruppenvergleich	17
3.1.3	Bestimmung von Einflussvariablen auf das absolute und relative Thalamusvolumen	17
3.1.3.1	Einfluss von Geschlecht und Händigkeit auf das Thalamusvolumen	17
3.1.3.2	Korrelation des Thalamusvolumens mit dem Alter und den Bildungsjahren	19
3.1.4	Volumetrische Daten	21
3.1.4.1	Vergleich der Volumina getrennt nach Diagnose	21
3.1.4.2	Vergleich der Volumina unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren	22
3.1.5	Unabhängige Einflussvariablen	23
3.1.5.1	Einfluss von Lithium	23
3.1.5.2	Einfluss von psychotischen Symptomen	26
3.1.5.3	Einfluss von anderen Psychopharmaka	27
3.1.5.4	Korrelation zu Krankheitsverlaufsvariablen	29
3.2	Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie	30
3.2.1	Deskriptive Statistik	30
3.2.2	Gruppenvergleich	31
3.2.3	Bestimmung von Einflussvariablen	32
3.2.3.1	Einfluss von Geschlecht und Händigkeit auf das Thalamusvolumen	32
3.2.3.2	Korrelation des Thalamusvolumens mit dem Alter und der Anzahl der Bildungsjahre	34
3.2.4	Volumetrische Daten	36

3.2.4.1 Vergleich der Volumina getrennt nach Diagnose	36
3.2.4.2 Vergleich der Volumina unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren	37
3.2.5 Unabhängige Variablen	38
3.2.5.1 Einfluss von familiärer / nicht-familiärer Form der Schizophrenie	38
3.2.5.2 Korrelation mit Krankheitsverlaufsvariablen	39
4. Diskussion	41
5. Zusammenfassung	45
6. Literaturverzeichnis	46

1. Einleitung

1.1 Allgemeines Vorwort

Die neurobiologischen Ursachen der Schizophrenie und der manisch-depressiven Störung sind weitgehend unbekannt. Mit modernen bildgebenden Verfahren wird seit einigen Jahren versucht, die Grundlagen dieser Erkrankungen näher zu charakterisieren. Diese Studie untersucht mit Hilfe der Magnet Resonanz Tomographie strukturelle Veränderungen des Thalamus bei den genannten Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

1.2 Bipolare affektive Störung

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Prävalenz der Bipolar-I-Störung liegt bei ca. 1,5 %. Unter Einschluss leichterer Verläufe und des sogenannten bipolaren Spektrums steigt die Prävalenz auf bis zu 8 %. Das Ersterkrankungsalter liegt gemittelt aus 15 Studien bei 22.2 Jahren. Ein Geschlechtsunterschied in der Auftrittshäufigkeit besteht nicht (Goodwin und Jamison 2007) .

Die Manifestation einer bipolaren affektiven Störungen wird von genetischen, konstitutionellen, biochemischen, persönlichkeitsstrukturellen, psychologischen und sozialen Faktoren beeinflusst. Genetische Faktoren spielen eine größere Rolle als bei unipolaren affektiven Störungen. Das Risiko, an einer manisch-depressiven Psychose zu erkranken, liegt bei Kindern, deren beide Eltern betroffen sind, bei 30-40 %; bei Kindern, die ein krankes Elternteil oder Geschwister haben, bei 10-15 % (Lieb 2004).

1.2.2 Symptome

Die früher als manisch-depressive Erkrankung bezeichnete bipolare affektive Störung ist gekennzeichnet durch das wechselweise Auftreten von depressiven und manischen Episoden und dazwischen liegenden gesunden Intervallen.

Die im Verlauf einer depressiven Episode auftretenden Beschwerden lassen sich charakteristischen Symptomebenen zuordnen. Affektive Störungen äußern sich in einer tiefen Niedergeschlagenheit und einer Blockierung jeden Gefühls. Psychomotorische Störungen zeigen

sich einerseits als Hemmung (Verlangsamung aller Bewegungen, mentalen Vorgänge etc.), andererseits als Agitiertheit in Form von quälender innerer und äußerer Unruhe. Außerdem bestehen Störungen des Denkens (Denkhemmung, Grübeln, depressive Pseudodemenz), mangelndes Selbstwertgefühl und sozialer Rückzug, verbunden mit dem Verlust kommunikativer Fähigkeiten und sozialer Fertigkeiten. Der Betroffene leidet unter einem gesteigerten Schlafbedürfnis. Körperliche Symptome einer Depression sind Schlafstörungen mit Tagesmüdigkeit, Appetitstörungen, Libidoverlust und allgemeine Missempfindungen in Form von Schmerzen, Spannungs- und Schweregefühl.

Das manische Syndrom ist als Umkehrbild des depressiven gekennzeichnet. Affektstörungen äußern sich hier als Euphorie und Selbstüberschätzung, die schnell in Aggressivität umschlagen können. Psychomotorische Störungen bestehen in Form von Antriebsüberschuss, gesteigertem Aktivitäts- und Bewegungsdrang verbunden mit Distanzlosigkeit und Enthemmung. Die Denkstörungen manifestieren sich in permanentem Themenwechsel und Logorrhö verbunden mit Ideenflucht und gelockerten assoziativen Bindungen. Körperlich fühlt sich der Betroffene gesund und aktiv, das Schlafbedürfnis, meist auch der Appetit, sind reduziert.

Bipolare Erkrankungen beginnen häufiger mit einer Manie als mit einer depressiven Episode (Lieb 2005).

1.2.3 Therapie

Bei der Therapie bipolarer Störungen werden die Behandlungen akuter manischer und depressiver Episoden von der Phasenprophylaxe unterschieden. Zur Behandlung akuter Manien können Neuroleptika, Lithium, Valproat und Carbamazepin eingesetzt werden. In einer Meta-Analyse wurde gezeigt, dass alle derzeit verfügbaren atypischen Neuroleptika in der Behandlung einer akuten Manie wirksam sind. Im Wirksamkeitsvergleich zwischen atypischen Neuroleptika und Lithium, Valproat sowie Carbamazepin konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei der Behandlung einer akuten Manie die Kombination aus einem atypischen Neuroleptikum mit Lithium oder Valproat wirksamer ist als eine alleinige Behandlung mit Lithium oder Valproat (Scherk et al. 2007).

Zur Behandlung depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung werden Antidepressiva in Kombination mit einem Stimmungsstabilisator wie Lithium, Valproat, Carbamazepin oder Lamotrigin eingesetzt. Einige atypische Neuroleptika konnten eine antidepressive Wirkung zeigen (Quetiapin, Olanzapin in Kombination mit Fluoxetin).

Zur Phasenprophylaxe eignen sich die bewährten Stimmungsstabilisatoren Lithium, Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin. Außerdem kann das atypische Neuroleptikum Olanzapin hierzu eingesetzt werden (Goodwin und Jamison 2007).

1.2.4 Bipolare affektive Störung und Thalamus

1.2.4.1 Zusammenhang zwischen Thalamus und bipolarer Störung

Es wurde postuliert, dass für die Stimmungsregulation im Wesentlichen zwei Regelkreise verantwortlich sind, ein limbisch-thalamisch-kortikaler und ein limbisch-striatal-pallidal-thalamischer Regelkreis (Soares 2003). Bei strukturellen Veränderungen in diesen und angrenzenden Regionen könnte es zu Fehlfunktionen der neuroanatomischen Regelkreise kommen und damit zur Ausbildung einer affektiven Störung. Hirnläsionen in spezifischen Regionen können zur Ausbildung sekundärer manischer oder depressiver Symptome führen. Ein Patient mit Läsionen im dorsomedialen Thalamus erkrankte zum Beispiel vorübergehend an einer Manie (Benke et al. 2002).

1.2.4.2 Überblick über bisherige MRT-Studien

Ähnlich wie für andere Hirnregionen sind auch die Studienergebnisse zum Thalamusvolumen sehr unterschiedlich. Monkul et al. (2006) konnten bei Kindern und Jugendlichen, die an einer bipolaren Störung erkrankt waren, keinen Unterschied des Thalamusvolumens im Vergleich zu gesunden Kindern feststellen. In einer Übersichtsarbeit über 7 MRT Untersuchungen an erwachsenen Patienten zum Thalamus konnte in zwei Studien eine Zunahme, in fünf Studien keine Veränderung des Thalamusvolumens beobachtet werden (Scherk et al. 2004).

1.3 Schizophrenie

1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Punktprävalenz der Schizophrenie liegt bei ca. 1 %. Die Inzidenzrate in Europa wird derzeit mit 1-2 pro 10 000 Einwohner angegeben. Das Prädilektionsalter für Erstmanifestation liegt zwischen 17 und 30 Jahren, dabei ist das Ersterkrankungsalter bei Männern bei gleich hoher Lebenszeitprävalenz im Mittel 2 Jahre früher als bei Frauen (Bailer et al. 2002).

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien weisen darauf hin, dass genetische Faktoren an der Entstehung von schizophrenen Störungen beteiligt sind. Die Schizophrenie gehört zu den genetisch komplexen, multifaktoriellen Erkrankungen, die keinem monogenen Erbgang folgen und

bei denen auch nichtfamiliäre Umgebungsfaktoren (psychosozial, psychologisch, biologisch) eine wichtige Rolle spielen. So ist bei den Angehörigen schizophrener Patienten ersten Grades das Erkrankungsrisiko etwa fünf- bis fünfzehnfach erhöht.

Das höchste Erkrankungsrisiko haben monozygote Zwillinge mit 45-75 %. Dass kein hundertprozentiges konkordantes Erkrankungsrisiko besteht, weist auf die Relevanz nichtgenetischer Umweltfaktoren hin (Bailer et al. 2002).

Abgesehen von der familiären Belastung mit Schizophrenie erhöhen nicht näher spezifizierte Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken. Weiterhin ist die Geburt in Frühjahrs- und Wintermonaten mit einem geringfügig, aber – zumindest in Populationen, die in der Großstadt geboren und aufgewachsen sind – sicher replizierbar erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden. Während in früheren Jahren Umwelteinflüssen und psychosozialen Faktoren eine große Bedeutung bei der Entstehung der Schizophrenie beigemessen wurde, geht man heutzutage eher davon aus, dass der Krankheit eine auf biologischen Ursachen beruhende Disposition zugrunde liegt, die jedoch durch sowohl psychosoziale als auch psychologische Umwelteinflüsse modifiziert oder relevant werden kann (Bailer et al. 2002).

1.3.2 Symptome

Charakteristisch ist eine Desintegration des Zusammenspiels der psychischen Elementarfunktionen. Eine erhöhte Durchlässigkeit der Ich-Umwelt-Grenze geht einher mit Sinnestäuschungen, Wahn und Störungen der gedanklichen Assoziationen, in denen der Betroffene die äußere Realität nicht mehr in Übereinstimmung mit der inneren Wirklichkeit erleben kann. E. Bleuler stellt die Störungen des Denkens wie zum Beispiel Assoziationslockerung sowie Affektstörung, Autismus und Ambivalenz in den Mittelpunkt und bezeichnet die kognitiven (Wahn, Halluzination) und psychomotorischen Symptome (katatone Symptome) als akzessorische Symptome. K. Schneider unterscheidet nach dem Kriterium der unterschiedlichen diagnostischen Wertigkeit zwischen Symptomen ersten und zweiten Ranges. Symptome ersten Ranges sind demnach Wahnwahrnehmungen, dialogisierende akustische Halluzinationen und Ich-Störungen in Form von Gedankeneingebung, -ausbreitung, -lautwerden und Gedankenentzug; Symptome zweiten Ranges sonstige Halluzinationen, Wahneinfälle oder Affektveränderungen (Lieb 2005).

1.3.3 Thalamus und Schizophrenie

1.3.3.1 Zusammenhang zwischen Thalamus und Schizophrenie

Der Thalamus wurde schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts als eine möglicherweise in die Pathogenese der Schizophrenie involvierte Hirnregion angesehen. Berze postulierte im Jahr 1914,

dass die "Grundstörung" der Dementia praecox (entspricht der heutigen Schizophrenie) wahrscheinlich auf eine Funktionsstörung im Thalamus zurückzuführen sei (Berze 1914). Bereits ein Jahr später veröffentlichte Morse die erste neuropathologische Untersuchung des Thalamus bei schizophrenen Patienten. Darin berichtet er über eine Zunahme der Gliazellzahl im Thalamus (Morse 1915). Stein und Ziegler stützten ihre Studien auf die Hypothese, dass Affektarmut und affektive Dissoziationen als wichtige Symptome der Schizophrenie ihr anatomisches Substrat im Thalamus haben könnten (Stein und Ziegler 1939). Huber postulierte 1957 die Hypothese, in der er von einer Störung der selektiven Filterung im Bereich des thalamischen Reizmilderungsapparates ausgeht um die Zönästhesien und Wahrnehmungsveränderungen schizophrener Patienten zu erklären. Neuere Studien gehen von neuroplastischen Prozessen im Thalamus aus, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese struktureller Veränderungen spielen. Tierexperimente zeigen, dass Läsionen in kortikalen Regionen zu einer Volumenminderung sowohl in den korrespondierenden Thalamuskernen als auch des gesamten Thalamus führen.

1.3.3.2 Überblick über bisherige MRT-Studien

Eine Meta-Analyse von 1999 (Mc Carley et al. 1999) zeigte, dass in 2/3 der Studien der Thalamus verkleinert war. In einer weiteren Metaanalyse wurde zwischen dem absoluten und dem relativen Thalamusvolumen unterschieden. Die erste Analyse umfasste 15 Studien, bei 81 % fand sich eine Reduktion des absoluten Thalamusvolumens. Die zweite, elf Studien umfassende Analyse zeigte bei 91 % eine Reduktion des relativen Thalamusvolumens. Diese Volumenminderung wird als gering aber hochsignifikant beschrieben (Konick and Friedman 2001). Gaser (Gaser et al. 2004) berichtete 2004 von einem positiven Zusammenhang zwischen der bei Patienten mit einer Schizophrenie häufig beschriebenen Ventrikelvergrößerung und einer Volumenminderung in Thalamus, Striatum und Gyrus temporalis superior. In anderen Studien konnte jedoch kein Größenunterschied des Thalamus von Patienten mit einer Schizophrenie gefunden werden (Csernansky et al. 2004, Preuss et al. 2005, Deicken et al. 2002). Manche Studien fanden Volumenänderungen nur in bestimmten Thalamuskernen. So war zum Beispiel der ventrale Thalamus bei Patienten mit einer Schizophrenie verkleinert, der dorsale jedoch vergrößert (Brickman et al. 2004). Die Vergleichbarkeit bisheriger Studien ist wegen der verschiedenen Methodik (MRT-Technik, MRT-Sequenzen, Schichtdicke, semiautomatische Segmentierung, unterschiedliche Voxelgröße, Bildartefakte) eingeschränkt.

1.4 Thalamus

1.4.1 Aufbau

Der Thalamus besteht aus vielen verschiedenen Unterkernen, die man grob anhand ihrer Verschaltungen in spezifische und unspezifische Kerne unterteilt.

Bei den spezifischen Thalamuskernen ist jeder Kern einer Bahn von der Peripherie zum spezifisch dafür zuständigen Großhirnareal zugeordnet. Sie können sowohl sensorische als auch motorische Qualitäten leiten und projizieren auf die primären Rindenfelder. Darunter versteht man die streng nach dem Homunculus geordneten Großrindenareale. Verschaltet wird die gesamte Somatosensibilität, der Seh- und der Hörsinn sowie motorische Bahnen aus dem Kleinhirn und den Basalganglien.

Im Gegensatz zu der strengen Gliederung der spezifischen Thalamuskern erhalten die unspezifischen Thalamuskern Afferenzen aus verschiedenen Quellen und senden Efferenzen in mehrere Zielgebiete. Die vom Thalamus wegführenden Bahnen enden an Assoziationsarealen und aktivieren dort großflächige Areale der Hirnrinde. Hier werden unspezifische Schmerzreize sowie unspezifische visuelle und andere sensorische Impulse verarbeitet. Außer zur Großhirnrinde gehen Faserverbindungen von den unspezifischen Thalamuskernen zum Zwischenhirn, Hirnstamm und Corpus striatum.

1.4.2 Überblick über die Funktionen

Der Thalamus erfüllt essentielle Funktionen im Bereich der Wahrnehmung von Sinnesqualitäten, der Motorik, des Affektes und der Aufmerksamkeit.

Alle sensorischen Qualitäten (außer dem Geruchssinn) werden im Thalamus verschaltet, bevor sie an die Großhirnrinde weitergeleitet und somit bewusst wahrgenommen werden können.

Der Thalamus ist für die Feinabstimmung von Bewegungen mitverantwortlich, indem Informationen aus den Basalganglien und dem Kleinhirn verschaltet und an das Großhirn weitergeleitet werden. Außerdem dient der Thalamus der Gewährleistung der affektiven Grundstimmung durch Integration der viszeralen Anforderungen mit somatomotorischen und sensorischen Impulsen. Gleichzeitig ist er für die gerichtete Aufmerksamkeit verantwortlich, indem er diejenigen somatischen, sensorischen und motorischen Einflüsse selektiert, die zum Großhirn gelangen und somit wahrgenommen werden können.

1.5 Ziel der Arbeit

Die Schizophrenie und die manisch-depressive Störung sind zwei bedeutende psychiatrische Störungen der heutigen Zeit. Ihre neuropathologischen Veränderungen und Ursachen sind noch weitgehend ungeklärt. Diese Studie vergleicht das Thalamusvolumen von schizophrenen Patienten, Patienten mit einer bipolaren Störung und gesunden Probanden, um einen eventuellen Zusammenhang in der Hirnmorphologie und Pathophysiologie dieser Krankheiten zu entdecken.

Aufgrund der Vorergebnisse bisheriger Studien wurde in der hier vorgestellten Studie hypothesisiert, dass bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung das Thalamusvolumen unverändert, bei Patienten mit einer Schizophrenie vermindert ist.

Zusätzlich zu bisherigen Studien sollten Korrelationen zwischen klinischen Parametern und neuropsychologischen Testergebnissen in Bezug auf das Thalamusvolumen betrachtet werden.

2. Methodik

2.1 Probandenkollektiv

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung (n = 41): Die Patienten erfüllten die Kriterien einer bipolaren affektiven Störung nach ICD 10 (F31, Schmidt et al. 2006) und die Kriterien einer Bipolar-I-Störung nach DSM IV (296, Saß et al. 2003). Die Patienten waren mindestens 18 und höchstens 65 Jahre alt. Das Vorliegen anderer psychiatrischer Erkrankungen, neurologischer zentralnervöser Erkrankungen, vorheriger neurochirurgischer Interventionen sowie endokrinologischer Erkrankungen wurde ausgeschlossen.

Patienten mit einer Schizophrenie (n = 31): Die Patienten erfüllten die Kriterien einer schizophrenen Psychose nach ICD 10. Es handelte sich um eine Erstmanifestation der schizophrenen Psychose, Krankheitsbeginn war maximal zwei Jahre vor der Untersuchung. Die Patienten waren mindestens 18 und höchstens 65 Jahre alt. Das Vorliegen anderer psychiatrischer Erkrankungen, neurologischer zentralnervöser Erkrankungen, vorheriger neurochirurgischer Interventionen sowie endokrinologischer Erkrankungen wurde ausgeschlossen.

Psychiatrisch unauffällige Probanden aus der Normalbevölkerung: Die Probanden wurden über Zeitungsanzeigen gesucht. Den beiden Diagnosegruppen wurden jeweils eigene Kontrollgruppen zugeordnet. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Kontrollprobanden nach Alter, Geschlecht und Bildung den Patienten angepasst waren.

Alle Probanden haben vor dem Eintritt in die Studie ihr Einverständnis schriftlich erklärt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt. Mit allen Probanden wurde ein strukturierter Fragebogen (SCID I und II) zur Diagnose der psychiatrischen Erkrankungen durchgeführt (Wittchen et al. 1997).

2.2 Bildgebung

Mit einem 1,5 Tesla Sonata Magnetresonanztomographen der Firma Siemens, Erlangen, wurde von jedem Probanden das Cerebrum dargestellt. Hierbei wurde eine MPRAGE-Sequenz benutzt. Die MRT-Untersuchung erfolgte in der Abteilung für Neuroradiologie der Radiologischen Klinik der Universität des Saarlandes in Homburg (Leiter: Prof. Dr. W. Reith) durch eine MTA der

Psychiatrischen Klinik.

Die MPRAGE-Sequenz (Magnetization Prepared RAPid Gradient Echo) ist eine schnelle hochauflösende dreidimensionale Gradientenecho-Sequenz mit Präparationspuls. Mit Inversionspuls ergibt sich eine T1-Gewichtung. Hervorzuhebende Merkmale sind hoher Kontrast bezüglich grauer und weißer Substanz sowie hohes Signal-Rausch-Verhältnis in gegebener Zeit. Sie erlaubt mit der ausgewählten Parametrisierung insbesondere eine Abgrenzung der Capsula interna von den umgebenden Strukturen. Es werden in sagittaler Führung 176 Schichten mit einer Matrixgröße von 256 x 256 gemessen. Die Voxelgröße ist 1 mm isotrop.

Die TR (Repetition-Time) beträgt 1900 msec, die TE (Echo-Time) 4 msec, die TI (Inversion-Time) 700 msec und der Flip-Winkel 15°. Es wird mit einer 0,75-fachen Fouriermatrize und 50 % Phasen-Oversampling gemessen.

2.3 Auswertung der MRT-Bilder

2.3.1 Erstellung der ROIs

Zunächst wurden die MRT-Aufnahmen so ausgerichtet, dass die gedachte Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior horizontal verlief. Zur Bestimmung des Thalamusvolumens wurde das Programm MRlCro von Chris Roden verwendet. Das Programm bietet die Möglichkeit, in ein MRT-Bild Flächen einzuzeichnen, deren Größe später bestimmt werden kann. In jeder einzelnen Schicht, in der der Thalamus abgrenzbar war, wurde die Fläche exakt nachgezeichnet. Die zusammengefügte Schichten stellen eine dreidimensionale Nachzeichnung des Thalamus dar. An Hand der Schichten kann das Gesamtvolumen des Thalamus für jede Gehirnseite einzeln berechnet werden.

Die Markierung erfolgte in der koronaren Ebene in fronto-okzipitaler Richtung getrennt für den linken und rechten Thalamus. Da der Thalamus nicht in allen Schichten gut abgrenzbar ist, wurden zuerst auf sagittalen und transversalen Schnitten mit deutlichen Thalamusgrenzen Markierungspunkte gesetzt. Als Grenzen dienten lateral die Capsula interna, medial der dritte Ventrikel, ventral der Hypothalamus; die dorsale Fläche (das Pulvinar) liegt frei. Anschließend wurde in der koronaren Ebene der Beginn des Thalamus aufgesucht. Als Orientierung dienten die Markierungspunkte und das Luschka-Foramen. Der Thalamus wurde auf jedem Schnitt in fronto-okzipitaler Richtung einzeln markiert; die Markierung erfolgte durch manuelles Umfahren mit dem Mauscursor und Ausfüllen der umrandeten Fläche. Die anderen beiden Ebenen wurden zur Kontrolle herangezogen. Nach dorsal endet der Thalamus frei.

2.3.2 Berechnung des Volumens

Anhand der eingezeichneten Strukturen ließ sich die Zahl der Voxel bestimmen und daraus das absolute Volumen berechnen. Für eine Analyse, die vom Gesamthirnvolumen und damit von Einflussvariablen wie Geschlecht unabhängig war, wurde das relative Thalamusvolumen als Quotient aus dem absoluten Thalamusvolumen und dem Volumen der grauen Substanz berechnet. Das Volumen der grauen Substanz wurde automatisiert nach Segmentierung mit dem Programm SPM99 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, Great Britain) berechnet.

2.4 Statistische Analyse

Alle Tests waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau war $p = 0.05$. Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm SPSS für Windows, Version 14.0 durchgeführt.

Die abhängigen Variablen waren das absolute Thalamusvolumen links und rechts und das linke und rechte relative Thalamusvolumen in Relation zum Volumen der grauen Substanz.

Unabhängige Variable war die Diagnosegruppe (Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung, Patienten mit einer Schizophrenie, Kontrollgruppe).

Es wurden zwei Stichproben analysiert, davon eine Stichprobe bestehend aus 41 Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung und eine nach Alter, Anzahl der Bildungsjahre und Geschlecht angepasste Kontrollgruppe ($n = 41$). Die andere Stichprobe setzte sich aus 31 Patienten mit einer Schizophrenie und einer Kontrollgruppe ($n = 37$) zusammen.

3. Ergebnisse

3.1 Gruppe der Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung

3.1.1 Deskriptive Statistik

Manisch-depressive Patienten:

Die Stichprobe der Patienten mit einer manisch-depressiven Störung (siehe Tabelle 1) umfasste 21 Männer und 20 Frauen, der Altersdurchschnitt betrug 43,21 Jahre, die durchschnittliche Bildungsdauer lag bei den Patienten bei 14,06 Jahren, bei den Vätern der Patienten bei 13,00 Jahren und bei den Müttern der Patienten bei 11,08 Jahren. Zwölf der Patienten hatten den Hauptschul-, sieben den Realschulabschluss, elf das Abitur, elf studierten. Die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich 13,90 Jahre, das Alter der Patienten zum Krankheitsbeginn lag bei durchschnittlich 28,57 Jahren. Die Anzahl der depressiven Episoden und die der manischen Episoden lagen im Schnitt bei 7,92. Auf der MADRS (Montgomery Asberg Depression Scale, Montgomery und Asberg 1979) erreichten die Patienten im Mittel 4,58 Punkte, auf der YMRS (Young Mania Rating Scale, Young et al. 1978) 2,54 Punkte. Zehn Patienten hatten in der Vorgeschichte psychotische Symptome, 29 Patienten hatten keine psychotischen Symptome in der Vorgeschichte. Vier Patienten erhielten konventionelle Neuroleptika, 14 erhielten atypische und 20 keine Neuroleptika. Mit Lithium wurden 15 Patienten behandelt, andere Stimmungsstabilisatoren erhielten 28 Patienten. 36 der Patienten waren Rechtshänder, fünf waren Linkshänder.

Kontrollgruppe:

In der Kontrollgruppe befanden sich 20 Männer und 21 Frauen, das Durchschnittsalter betrug 42,24 Jahre. Die Anzahl der Bildungsjahre betrug bei den gesunden Probanden im Mittel 14,19 Jahre, bei den Vätern der Probanden 12,92 Jahre, bei den Müttern 11,00 Jahre. Neun Probanden hatten den Hauptschul-, 14 den Realschulabschluss und acht das Abitur, zehn studierten. 32 waren rechtshändig, neun waren linkshändig (siehe Tabelle 1).

n = 41	Kontrollgruppe	Bipolare Pat.	F	df	p
	MW (sd)	MW (sd)			
Alter (Jahre)	42,24 (10,80)	43,21 (12,20)	0,15	1,80	0,70
Bildungsjahre	14,19 (2,70)	14,06 (2,91)	0,04	1,78	0,84
Bildungsjahre des Vaters	12,92 (2,33)	13,00 (2,55)	0,02	1,75	0,89
Bildungsjahre der Mutter	11,00 (2,06)	11,08 (2,15)	0,02	1,77	0,87
Krankheitsdauer (Jahre)		13,90(10,58)			
Alter zu Krankheitsbeginn (Jahre)		28,57 (9,56)			
Anzahl depressiver Episoden (max. 20)		7,92 (7,57)			
Anzahl manischer Episoden (max. 20)		7,92 (8,29)			
MADRS (Punkte)		4,58 (3,45)			
YMRS (Punkte)		2,54 (2,79)			

Tabelle 1: Demographische Variablen

Legende: n = Anzahl, MADRS = Montgomery Asberg Depression Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert, Pat. = Patienten

3.1.2 Gruppenvergleich

Die Gruppen wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) auf Unterschiede in Alter, Geschlecht, Anzahl der Bildungsjahre der Probanden und der Eltern und Händigkeit untersucht (siehe Tabelle 1). Es ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen für Alter ($F = 0,15$, $p = 0,70$), Bildungsjahre ($F = 0,04$, $p = 0,84$) und Bildungsjahre der Eltern (Vater: $F = 0,02$, $p = 0,89$, Mutter: $F = 0,02$, $p = 0,87$). Weiterhin ergaben sich keine signifikanten Verteilungsdifferenzen zwischen den Gruppen für Geschlecht ($\chi^2 = 0,05$, $p = 0,83$) oder Händigkeit ($\chi^2 = 1,38$, $p = 0,24$).

3.1.3 Bestimmung von Einflussvariablen auf das absolute und relative Thalamusvolumen

3.1.3.1 Einfluss von Geschlecht und Händigkeit auf das Thalamusvolumen

Der Einfluss der demographischen Variablen Geschlecht und Händigkeit auf das Thalamusvolumen wurde mittels zweifaktorieller ANOVA mit den abhängigen Variablen Diagnose und Geschlecht ermittelt.

Einfluss des Geschlechts:

Für das absolute Thalamusvolumen links und für das Volumen der grauen Substanz ergaben sich signifikante Geschlechtseffekte (siehe Tabelle 2). Bei den weiblichen Probanden war das linke absolute Thalamusvolumen ($m_{\text{bipolar}} = 6,30 \text{ cm}^3$, $m_{\text{Kontrolle}} = 6,57 \text{ cm}^3$, $p = 0,02$) und das Volumen der grauen Substanz ($m_{\text{bipolar}} = 695,36 \text{ cm}^3$, $m_{\text{Kontrolle}} = 700,58 \text{ cm}^3$, $p = 0,01$) im Vergleich zu den männlichen Probanden reduziert (absolutes Thalamusvolumen links: $m_{\text{bipolar}} = 6,87 \text{ cm}^3$, $m_{\text{Kontrolle}} =$

6,86 cm³, Volumen der grauen Substanz: $m_{\text{bipolar}} = 753,40 \text{ cm}^3$, $m_{\text{Kontrolle}} = 727,67 \text{ cm}^3$). Es ergaben sich keine signifikanten Geschlechtseffekte für das absolute Thalamusvolumen rechts ($p = 0,08$) und das relative Thalamusvolumen ($p_{\text{links}} = 0,71$, $p_{\text{rechts}} = 0,85$).

	Kontrollen (m)	Kontrollen (w)	Diff.(%)	Bipolare Pat. (m)	Bipolare Pat. (w)	Diff.(%)
n = 20	MW (sd)	MW (sd)		MW (sd)	MW (sd)	
aTV (li)	6,860 (0,859)	6,573 0,78	-4,2	6,87 0,79	6,31 0,85	-8,2
aTV (re)	7,062 (0,93)	6,712 0,80	-5,0	6,82 0,65	6,53 0,92	-4,4
GSV	727,67 (89,07)	700,58 48,42	-3,7	753,40 75,33	695,36 70,40	-7,7
rTV (li)	0,947 (0,093)	0,939 0,100	-0,8	0,92 0,11	0,91 0,01	-0,9
rTV (re)	0,976 (0,127)	0,957 0,082	-2,0	0,91 0,10	0,94 0,01	3,0

Tabelle 2a: Deskriptive Statistik getrennt nach Geschlecht

Legende: m = männlich, w = weiblich, n = Anzahl, aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent, Pat. = Patienten

ANOVA (Faktor Geschlecht)		
	F	p
aTV (li)	5,51	0,02
aTV (re)	3,12	0,08
GSV	7,14	0,01
rTV (li)	0,14	0,71
rTV (re)	0,03	0,85

Tabelle 2b: ANOVA, Faktor Geschlecht

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, F = F-Wert, p = p-Wert

Einfluss der Händigkeit:

Die Händigkeit hatte keinen Einfluss auf das absolute Thalamusvolumen ($p_{\text{links}} = 0,98$, $p_{\text{rechts}} = 0,86$), das Volumen der grauen Substanz ($p = 0,74$) oder das relative Thalamusvolumen ($p_{\text{links}} = 0,82$, $p_{\text{rechts}} = 0,95$, siehe Tabelle 3).

	Kontrollen (reh)	Kontrollen (lih)	Diff.(%)	Bipolare Pat. (reh)	Bipolare Pat. (lih)	Diff.(%)
n = 20	MW (sd)	MW (sd)		MW (sd)	MW (sd)	
aTV (li)	6,78 (0,74)	6,48 (1,08)	-4,5	6,55(0,90)	6,87 (0,49)	4,9
aTV (re)	6,92(0,81)	6,76 (1,11)	-2,4	6,65(0,84)	6,90 (0,48)	3,8
GSV	718,0(66,37)	698,71 (90,82)	-2,7	720,86 (75,77)	755,5 (94,84)	4,8
rTV (li)	0,95(0,091)	0,93 (0,11)	-2,0	0,91(0,01)	0,92 (0,09)	0,7
rTV (re)	0,97(0,092)	0,97 (0,15)	0,6	0,93 (0,01)	0,92 (0,11)	-0,3

Tabelle 3a: Deskriptive Statistik getrennt nach Händigkeit

Legende: n = Anzahl, aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, reh = rechtshändig, lih = linkshändig, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent

ANOVA (Faktor Händigkeit)

	F	p
aTV (li)	<0,01	0,98
aTV (re)	0,03	0,86
GSV	0,11	0,74
rTV (li)	0,05	0,82
rTV (re)	0,00	0,95

Tabelle 3b: ANOVA, Faktor Händigkeit

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, F = F-Wert, p = p-Wert

3.1.3.2 Korrelation des Thalamusvolumens mit dem Alter und den Bildungsjahren

Der Einfluss der demographischen Variablen Alter und Bildungsdauer auf das Thalamusvolumen wurde mittels bivariater Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson ermittelt.

Korrelation mit dem Alter

Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung :

Es ergaben sich signifikant negative Korrelationen zwischen dem absoluten Thalamusvolumen und dem Alter (links: $r = -0,36$, $p = 0,02$, rechts : $r = -0,37$, $p = 0,02$), ebenso zwischen dem Volumen der grauen Substanz und dem Alter ($r = -0,45$, $p < 0,01$). Die Korrelationen zwischen relativem Thalamusvolumen und Alter waren nicht signifikant.

Kontrollgruppe:

Es ergaben sich signifikant negative Korrelationen zwischen absolutem Thalamusvolumen und Alter (links: $p = 0,01$, $r = -0,41$, rechts: $p < 0,01$, $r = -0,48$), ebenso zwischen dem Volumen der grauen Substanz und dem Alter ($p < 0,01$, $r = -0,52$, siehe Tabelle 4). Die Korrelationen zwischen relativem Thalamusvolumen und Alter waren nicht signifikant.

		Gesamt	Kontrollgruppe	Bipolare Pat.
aTV (li)	r	-0,38	-0,41	-0,36
	p	< 0,01	< 0,01	0,02
	n	82	41	41
aTV (re)	r	-0,42	-0,48	-0,37
	p	> 0,01	0,001	0,02
	n	82	41	41
GSV	r	-0,48	-0,52	-0,45
	p	< 0,01	< 0,01	0,01
	n	82	41	41
rTV (li)	r	-0,01	-0,01	0,01
	p	0,94	0,95	0,97
	n	82	41	41
rTV (re)	r	-0,04	-0,11	0,03
	p	0,69	0,50	0,84
	n	82	41	41

Tabelle 4: Korrelation mit dem Alter

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, p = p-Wert, r = Pearson Korrelation Koeffizient, n= Anzahl, Pat. = Patienten

Korrelation mit den Bildungsjahren**Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung :**

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen absolutem Thalamusvolumen und Bildungsjahren, ebenfalls nicht zwischen relativem Thalamusvolumen und Bildungsjahren. Für das Volumen der grauen Substanz ergab sich eine signifikant positive Korrelation zu den Bildungsjahren ($p < 0,01$, $r = 0,41$).

Kontrollgruppe:

Es ergaben sich signifikant positive Korrelationen zwischen absolutem Thalamusvolumen und Bildungsjahren (links: $p < 0,01$, $r = 0,64$, rechts $p < 0,01$, $r = 0,65$), ebenso zwischen dem Volumen der grauen Substanz und den Bildungsjahren ($p < 0,01$, $r = 0,58$). Die Korrelationen zwischen relativem Thalamusvolumen und Bildung waren nicht signifikant.

		Gesamt	Kontrollgruppe	Bipolare Pat.
aTV (li)	r	0,45	0,64	0,28
	p	< 0,01	< 0,01	0,073
	n	80	39	41
aTV (re)	r	0,42	0,65	0,20
	p	< 0,01	< 0,01	0,21
	n	80	39	41
GSV	r	0,48	0,58	0,41
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	n	80	39	41
rTV (li)	r	0,07	0,22	-0,06
	p	0,51	0,17	0,71
	n	80	39	41
rTV (re)	r	0,02	0,23	-0,19
	p	0,83	0,15	0,24
	n	80	39	41

Tabelle 5: Korrelation mit den Bildungsjahren

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, p = p-Wert, r = Pearson Korrelation Koeffizient, n= Anzahl, Pat. = Patienten

Aufgrund dieser vorbereitenden Auswertungen wurden Geschlecht, Alter und Bildung für das absolute Thalamusvolumen und das Volumen der grauen Substanz als intervenierende Variablen berücksichtigt, aber nicht für das relative Thalamusvolumen.

3.1.4 Volumetrische Daten

3.1.4.1 Vergleich der Volumina getrennt nach Diagnose

Es wurde das absolute Thalamusvolumen, das Volumen der grauen Substanz und das Thalamusvolumen relativ zur grauen Substanz zwischen der Gruppe der Patienten mit einer bipolaren Störung und der Kontrollgruppe verglichen.

Absolutes Thalamusvolumen:

In der Gruppe der Patienten mit einer bipolaren Störung betrug das absolute Thalamusvolumen links $6,59 \text{ cm}^3$ und rechts $6,68 \text{ cm}^3$ sowie in der Kontrollgruppe links $6,71 \text{ cm}^3$ und rechts $6,88 \text{ cm}^3$. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des absoluten Thalamusvolumens (links: Diff.% = -1,8, p = 0,51, rechts: Diff.% = -3,0, p = 0,27).

Volumen der grauen Substanz:

In der Gruppe der Patienten mit einer bipolaren Störung betrug das Volumen der grauen Substanz

725,09 cm³ und in der Kontrollgruppe 713,79 cm³. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Volumens der grauen Substanz (Diff.% = 1,6, p = 0,50).

Relatives Thalamusvolumen:

In der Gruppe der Patienten mit einer bipolaren Störung betrug das relative Thalamusvolumen links 0,91 und rechts 0,92 sowie in der Kontrollgruppe links 0,94 und rechts 0,97. Für das rechte Thalamusvolumen ergab sich ein Trend zur Reduktion bei Patienten mit einer manisch-depressiven Störung im Vergleich zu der Kontrollgruppe (links: Diff.% = -3,3, p = 0,15, rechts: Diff.% = -4,3, p = 0,07).

	Kontrollgruppe	Bipolare Pat.	Diff.(%)	MANOVA		
	n = 41 MW (sd)	MW (sd)		F	df	p
aTV (li)	6,72 (0,82)	6,59 (0,86)	-1,8	0,4	1, 80	0,51
aTV (re)	6,88 (0,87)	6,68 (0,80)	-3,0	1,2	1, 80	0,27
GSV	713,79 (71,62)	725,09 (77,81)	1,6	0,5	1, 80	0,50
rTV (li)	0,94 (0,01)	0,91 (0,01)	-3,3	2,1	1, 80	0,15
rTV (re)	0,97 (0,11)	0,92 (0,01)	-4,3	3,5	1, 80	0,07

Tabelle 6: Deskriptive Statistik getrennt nach Diagnose (Ergebnisse der MANOVA)

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, Pat. = Patienten, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent,

3.1.4.2 Vergleich der Volumina unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren

Aus den oben angeführten Gründen wurden Geschlecht, Alter und Bildung für das absolute Thalamusvolumen und das Volumen der grauen Substanz als intervenierende Variablen berücksichtigt, nicht jedoch für das relative Thalamusvolumen.

Auch unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren ergaben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung und der Kontrollgruppe bezüglich des absoluten Thalamusvolumens (links: p = 0,48, rechts p = 0,20) und des Volumens der grauen Substanz (p = 0,35).

	Faktor Diagnose			Alter	Bildungsjahre	Geschlecht
	df	F	p	p	p	p
aTV (li)	1, 74	0,50	0,48	< 0,01	< 0,01	0,05
aTV (re)	1, 74	1,68	0,20	< 0,01	< 0,01	0,22
GSV	1, 74	0,89	0,35	< 0,01	< 0,01	0,02
rTV (li)	1, 80	2,14	0,15			
rTV (re)	1, 80	3,47	0,07			

Tabelle 7: MANOVA (Faktor Diagnose) /MANCOVA.(Faktor Diagnose, Geschlecht ,Kovariaten Alter, Bildungsjahre)

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert

3.1.5 Unabhängige Einflussvariablen

3.1.5.1 Einfluss von Lithium

Um den Einfluss von Lithium bestimmen zu können, wurde die Gruppe der Patienten mit einer manisch-depressiven Störung in zwei Subgruppen geteilt (siehe Tabelle 8).

Die Subgruppe der Patienten, die Lithium einnahmen setzte sich aus 15 Patienten zusammen. Der Altersdurchschnitt betrug 45,88 Jahre, die durchschnittliche Bildungsdauer lag bei 13,27 Jahren, bei den Vätern der Patienten bei 12,85 Jahren und bei den Müttern der Patienten bei 10,64 Jahren. Sechs der Patienten mit Lithium hatten den Hauptschul-, drei den Realschulabschluss, drei das Abitur, drei studierten. Die Krankheitsdauer betrug durchschnittlich 16,47 Jahre, das Alter der Patienten zum Krankheitsbeginn lag bei durchschnittlich 29,47 Jahren. Die Anzahl der depressiven Episoden lag bei durchschnittlich 8,29, die der manischen Episoden bei 7,43. Auf der MADRS (Montgomery Asberg Depression Scale, Montgomery und Asberg 1979) erreichten die Patienten mit Lithium im Mittel 3,54 Punkte, auf der YMRS (Young Mania Rating Scale Young et al. 1978) 2,00 Punkte. Zwei der Patienten mit Lithium hatten psychotische Symptome, 13 hatten keine psychotischen Symptome. Zwei der Patienten mit Lithium erhielten konventionelle Neuroleptika, fünf erhielten atypische und sieben keine Neuroleptika. Sechs nahmen andere Stimmungsstabilisatoren, neun nahmen keine anderen Stimmungsstabilisatoren. 14 der Patienten mit Lithium waren Rechtshänder, einer war Linkshänder.

Die Subgruppe der Patienten, die kein Lithium einnahmen, setzte sich aus 24 Patienten zusammen. Der Altersdurchschnitt beträgt 41,06 Jahre, die durchschnittliche Bildungsdauer lag bei 14,48 Jahren, bei den Vätern der Patienten bei 13,17 Jahren und bei den Müttern der Patienten bei 11,38 Jahren. Fünf der Patienten ohne Lithium hatten den Hauptschul-, vier den Realschulabschluss, acht das Abitur, sieben studierten. Die Krankheitsdauer betrug

durchschnittlich 12,29 Jahre, das Alter der Patienten zum Krankheitsbeginn lag bei durchschnittlich 27,95 Jahren. Die Anzahl der depressiven Episoden war durchschnittlich 7,68, die der manischen Episoden bei 8,23. Auf der MADRS (Montgomery Asberg Depression Scale, Montgomery et Asberg 1979) erreichten die Patienten ohne Lithium im Mittel 5,17 Punkte, auf der YMRS (Young Mania Rating Scale, Young et al. 1978) 2,83 Punkte. Acht der Patienten ohne Lithium hatten psychotische Symptome, 16 hatten keine psychotischen Symptome. Zwei der Patienten ohne Lithium erhielten konventionelle Neuroleptika, neun erhielten atypische und 13 keine Neuroleptika. 22 nahmen andere Stimmungsstabilisatoren, zwei nahmen keine anderen Stimmungsstabilisatoren. 21 der Patienten ohne Lithium waren Rechtshänder, drei waren Linkshänder.

	Lithium n=15	Kein Lithium n=24				
	MW (sd)	MW (sd)	Diff.(%)	F	df	p
Alter (J)	45,88 (11,33)	41,06 (12,84)	11,7	1,42	1, 37	0,24
Bildungsjahre (J)	13,27 (2,99)	14,48 (2,81)	-8,4	1,64	1, 37	0,21
Bj des Vaters	12,85 (2,48)	13,17 (2,72)	-2,5	0,13	1, 34	0,72
Bj der Mutter	10,64 (2,21)	11,38 (2,16)	-6,4	1,00	1, 36	0,32
Krankheitsdauer (J)	16,47 (10,53)	12,29 (10,51)	34,0	1,46	1, 37	0,24
Alter zu KB (J)	29,47 (9,33)	27,95 (9,89)	5,4	0,22	1, 35	0,64
DE (max. 20)	8,29 (8,10)	7,68 (7,40)	7,9	0,05	1, 34	0,82
ME (max. 20)	7,43 (8,32)	8,23 (8,45)	-9,7	0,08	1, 34	0,78
MADRS (Punkte)	3,54 (3,86)	5,17 (3,13)	-31,6	1,91	1, 34	0,18
YMRS (Punkte)	2,00 (2,34)	2,83 (3,01)	-29,2	0,68	1, 33	0,41
Lithium	0,72 (0,21)	0,00 (0,00)	-	295,88	1, 33	<0,01
				Chi ²	df	p
Geschlecht (m/w)	12 / 12	8 / 7		0,04	1	0,84
Händigkeit	21 / 3	14 / 1		0,34	1	0,56
Schulabschluss	5 / 4 / 8 / 7	6 / 3 / 3 / 3		2,14	3	0,54
Psychot. Sympt. (ja/nein)	16 / 8	13 / 2		1,94	1	0,16
NL (keine/konv./atyp.)	13 / 2 / 9	7 / 2 / 5		0,33	2	0,85
StimStab (nein/ja)	2 / 22	9 / 6		12,17	1	<0,01

Tabelle 8: Demographische Variablen bipolare Patienten: Lithium ja / nein

Legende: J = Jahre, KB = Krankheitsbeginn, DE = Depressive Episoden, ME = Manische Episoden, MADRS = Montgomery Asberg Depression Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale, NL = Neuroleptika, StimStab = andere Stimmungsstabilisatoren, n = Anzahl, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, Diff.(%)= Differenzquotient in Prozent, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert

Vergleich der Subgruppen mit der Kontrollgruppe:

Mittels einer MANOVA mit den Faktoren Lithium, Diagnose wurde der Einfluss von Lithium auf das absolute Thalamusvolumen, das Volumen der grauen Substanz und das relative Thalamusvolumen bei manisch-depressiven Patienten mit und ohne Lithium und der Kontrollgruppe bestimmt.

Die Medikation mit Lithium zeigte keinen Einfluss auf das absolute Thalamusvolumen, das Volumen der grauen Substanz und das linke relative Thalamusvolumen. Für das relative Thalamusvolumen rechts ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede. Im Einzelvergleich der

Subgruppen mit der Kontrollgruppe war das relative Thalamusvolumen rechts bei der Gruppe der manisch-depressiven Patienten, die kein Lithium einnahmen verkleinert (Diff.% = -6,9, $p < 0,04$). In der Subgruppe der manisch-depressiven Patienten, die Lithium einnahmen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu der Kontrollgruppe (Diff.% = -1,7, $p = 1,00$).

Für das relative Thalamusvolumen links, das Volumen der grauen Substanz und das absolute Thalamusvolumen zeigte sich kein Unterschied im Vergleich der Subgruppen mit der Kontrollgruppe.

	Kontrollen	Bip. kein Lithium	Bip. mit Lithium	Faktor Diagnose/Lithium		
	MW (sd), n=41	MW (sd), n=24	MW (sd), n=15	df	F	p
aTV (li)	6,71 (0,82)	6,47 (0,86)	6,74 (0,91)	2,77	0,73	0,49
aTV (re)	6,88 (0,87)	6,54 (0,86)	6,83 (0,70)	2,77	1,29	0,28
GSV	713,79 (71,62)	729,04 (74,56)	722,76 (87,12)	2,77	0,32	0,73
rTV (li)	0,94 (0,095)	0,89 (0,106)	0,94 (0,079)	2,77	2,31	0,11
rTV (re)	0,97 (0,106)	0,90 (0,102)	0,95 (0,081)	2,77	3,36	< 0,01

Tabelle 9a: Volumina getrennt nach Diagnose / Bipolare Patienten mit/ohne Lithium

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, Bip. = Patienten mit einer bipolaren Störung, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert,

	Kein Lithium vs. Kontrollen		Mit Lithium vs. Kontrollen	
	Diff.%	p	Diff.%	p
aTV (li)	-3,6	0,83	0,5	1,00
aTV (re)	-4,9	0,36	-0,8	1,00
GSV	2,1	1,0	1,3	1,0
rTV (li)	-5,5	0,11	-0,8	1,00
rTV (re)	-6,9	< 0,01	-1,7	1,00

Tabelle 9b: Ergebnisse der MANOVA

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent, p = p-Wert

Unter Berücksichtigung der Einflussvariablen Alter, Anzahl der Bildungsjahre und Geschlecht ergab sich zusätzlich ein signifikanter Unterschied für das absolute Thalamusvolumen rechts zwischen der Kontrollgruppe, der Gruppe der manisch-depressiven Patienten die Lithium einnahmen und der, die kein Lithium einnahmen ($p = 0,03$, siehe Tabelle 10). Es war in der Kontrollgruppe am größten ($m = 6,88 \text{ cm}^3$, siehe Tabelle 9a), gefolgt von der Subgruppe mit Lithium ($m = 6,83 \text{ cm}^3$); in der Subgruppe ohne Lithium war es am kleinsten ($m = 6,54 \text{ cm}^3$). Im Einzelvergleich der Subgruppen zu der Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den

Subgruppen und der Kontrollgruppe für das absolute Thalamusvolumen rechts (Diff.%_{ohne Lithium/Kontrolle} = -4,9, p = 0,08, Diff.%_{mit Lithium/Kontrolle} = -0,8, p = 1,00).

	Faktor Diagnose/Lithium			Kein Lithium / Kontrollen		Mit Lithium / Kontrollen	
	df	F	p	Diff.%	p	Diff.%	p
aTV (li)	2, 70	2,73	0,07	-3,6	0,1	0,5	0,97
aTV (re)	2,70	3,64	0,03	-4,9	< 0,01	-0,8	1,00
GSV	2, 70	0,79	0,46	2,1	1,0	1,3	0,58
rTV (li)	2, 77	2,31	0,11	-5,5	0,11	-0,8	1,00
rTV (re)	2, 77	3,36	0,04	-6,9	< 0,01	-1,7	1,00

Tabelle 10: Ergebnisse der MANCOVA (angepasst für Alter, Bildungsjahre und Geschlecht)

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, df = Freiheitsgrade, F = F-Wert, p = p-Wert, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent

3.1.5.2 Einfluss von psychotischen Symptomen

Mittels einer ANCOVA mit den Faktoren psychotische Symptome in der Vorgeschichte und Geschlecht und den Kovariaten Alter und Bildung wurde der Einfluss von psychotischen Symptomen auf das absolute Thalamusvolumen und das Volumen der grauen Substanz bestimmt; für das relative Thalamusvolumen wurde nur der Faktor Diagnose berücksichtigt (siehe oben).

Bei den Patienten mit psychotischen Symptomen ergab sich für das absolute Thalamusvolumen ein Trend zur Reduktion (links: Diff.% = -10,2, p=0,06, rechts: Diff.% = -9,1, p=0,06, siehe Tabelle 11). Es ergab sich kein Einfluss früherer psychotischer Symptome auf das Volumen der grauen Substanz (Diff.% = -6,7, p = 0,11) und das relative Thalamusvolumen (links: Diff.% = -4,3, p=0,28, rechts: Diff.% = -3,2, p=0,41).

	Psychot.Sympt.: nein	Psychot.Sympt.: ja	%Diff. ja vs.nein	ANOVA/ANCOVA		
	n = 29, MW (sd)	n = 10, MW (sd)		df	F	p
aTV (li)	6,76 (0,88)	6,06 (0,67)	-10,2	1,33	3,97	< 0,01
aTV (re)	6,81 (0,78)	6,19 (0,74)	-9,1	1,33	3,97	< 0,01
GSV	739,29 (83,66)	689,92 (47,57)	-6,7	1,33	2,75	0,11
rTV (li)	0,92 (0,10)	0,88 (0,074)	-4,3	1,37	1,20	0,28
rTV (re)	0,937 (0,10)	0,88 (0,087)	-3,2	1,37	0,70	0,41

Tabelle 11: Thalamusvolumen, Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung: Einfluss von psychotischen Symptomen (nein/ja)

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, Psychot. Sympt. = psychotische Symptome, n = Anzahl, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert

3.1.5.3 Einfluss von anderen Psychopharmaka

Einfluss von Neuroleptika

Mittels einer ANCOVA mit den Faktoren Neuroleptika und Geschlecht und den Kovariaten Alter und Anzahl der Bildungsjahre wurde der Einfluss von Neuroleptika auf das absolute Thalamusvolumen und das Volumen der grauen Substanz bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung bestimmt; für das relative Thalamusvolumen wurde nur der Faktor Neuroleptika berücksichtigt (siehe oben). Es wurde zwischen keinen, konventionellen, und atypischen Neuroleptika unterschieden.

Es ergab sich kein signifikanter Einfluss von Neuroleptika auf das absolute Thalamusvolumen (links: Diff.% = 1,0, p = 0,43, rechts: Diff.% = 3,0, p = 0,78, siehe Tabelle 12b). Es ergab sich ein signifikanter Einfluss von Neuroleptika auf das Volumen der grauen Substanz (Diff.% = 4,8, p = 0,02). Das Volumen der grauen Substanz war bei den Patienten ohne Neuroleptika am größten (m = 759,9 cm³, siehe Tabelle 12a), bei den Patienten mit atypischen Neuroleptika war es um 4,8 % (m = 694,6 cm³) größer als bei den Patienten mit konventionellen Neuroleptika (m = 662,6 cm³).

	Neurolept.: nein	Neurolept.: konv.	Neurolept.: atyp.
	n=20	n=4	n=14
	MW (sd)	MW (sd)	MW (sd)
aTV (li)	6,66 (0,99)	6,42 (0,48)	6,49 (0,87)
aTV (re)	6,75 (0,92)	6,38 (0,43)	6,57 (0,77)
GSV	759,9 (79,1)	662,6 (45,1)	694,6 (65,0)
rTV (li)	0,88 (0,10)	0,97 (0,03)	0,94 (0,10)
rTV (re)	0,89 (0,09)	0,96 (0,03)	0,95 (0,11)

Tabelle 12a: Thalamusvolumen: Einfluss von Neuroleptika

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, n = Anzahl, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, Neurolept. = Neuroleptika, atyp. = atypische, konv. = konventionelle

	Diff.(%) atyp. vs. konv.	ANOVA/ANCOVA		
		df	F	p
aTV (li)	1,0	2,31	0,86	0,43
aTV (re)	3,0	2,31	0,25	0,78
GSV	4,8	2,31	4,27	0,02
rTV (li)	-3,5	2,35	2,44	0,10
rTV (re)	-1,5	2,35	2,09	0,14

Tabelle 12b: Ergebnisse der statistischen Auswertung

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert, atyp. = atypische, konv. = konventionelle

Einfluss von anderen Stimmungsstabilisatoren

Mittels einer ANCOVA mit den Faktoren Stimmungsstabilisatoren und Geschlecht und den Kovariaten Alter und Bildung wurde der Einfluss von anderen Stimmungsstabilisatoren auf das absolute Thalamusvolumen und das Volumen der grauen Substanz bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung bestimmt; für das relative Thalamusvolumen wurde nur der Faktor Stimmungsstabilisatoren berücksichtigt (siehe oben).

Es ergaben sich keine signifikanten Volumendifferenzen für das absolute Thalamusvolumen (links: Diff.% = -7,1, p = 0,22, rechts: Diff.% = -5,6, p = 0,34, siehe Tabelle 13), das Volumen der grauen Substanz (Diff.% = -4,2, p = 0,45) und das relative Thalamusvolumen (links: Diff.% = -2,7, p = 0,48, rechts: Diff.% = -1,4, p = 0,72) zwischen den Patienten, die andere Stimmungsstabilisatoren erhielten, und denen, die keine erhielten.

	Andere Stimmungsstab.	Keine anderen Stimmungsstab.
	MW (sd)	MW (sd)
aTV (li)	6,93 (0,92)	6,44 (0,84)
aTV (re)	6,93 (0,75)	6,54 (0,82)
GSV	749,49 (85,62)	717,65 (75,32)
rTV (li)	0,93 (0,077)	0,90 (0,11)
rTV (re)	0,93 (0,073)	0,92 (0,11)

Tabelle 13a: Thalamusvolumen, Einnahme von Stimmungsstabilisatoren

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, Stimmungsstab. = Stimmungsstabilisatoren, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung

	Diff.(%)	ANOVA/ANCOVA		
		df	F	p
aTV (li)	-7,1	1, 33	1,57	0,22
aTV (re)	-5,6	1, 33	0,95	0,34
GSV	-4,2	1, 33	0,59	0,45
rTV (li)	-2,7	1, 37	0,51	0,48
rTV (re)	-1,4	1, 37	0,13	0,72

Tabelle 13b: Ergebnisse der statistischen Auswertung

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent,

3.1.5.4 Korrelation zu Krankheitsverlaufvariablen

Die berücksichtigten Krankheitsverlaufvariablen waren Krankheitsdauer, Krankheitsbeginn, Anzahl depressiver Episoden, Anzahl manischer Episoden und die Ergebnisse aus der MADRS und der YMRS. Die Korrelationen zwischen dem absoluten beziehungsweise dem relativen Thalamusvolumen und dem Volumen der grauen Substanz und den Krankheitsverlaufvariablen wurden mit den Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson ermittelt.

Weder für das absolute Thalamusvolumen, das Volumen der grauen Substanz noch das relative Thalamusvolumen ergab sich eine Korrelation mit den Krankheitsverlaufvariablen (siehe Tabelle 14).

n = 37		Krankheitsdauer	Alter KB	DE (max.20)	ME (max.20)	MADRS	YMRS
aTV (li)	r	-0,16	0,14	-0,18	-0,05	0,04	0,12
	p	0,34	0,43	0,32	0,80	0,85	0,51
aTV (re)	r	-0,05	0,04	-0,16	-0,02	0,01	0,09
	p	0,77	0,82	0,37	0,89	0,95	0,61
GSV	r	0,07	-0,09	-0,02	-0,05	-0,39	0,02
	p	0,70	0,59	0,93	0,78	0,02	0,89
rTV (li)	r	-0,17	0,18	-0,14	< 0,01	0,31	0,11
	p	0,30	0,29	0,43	0,99	0,07	0,54
rTV (re)	r	-0,05	0,10	-0,12	< 0,01	0,31	0,08
	p	0,74	0,55	0,48	0,98	0,07	0,65

Tabelle 14: Korrelation mit Krankheitsverlaufvariablen (Partielle Korrelationen angepasst für Alter, Bildungsjahre und Geschlecht)

Legende: n = Anzahl, aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, MW = Mittelwert, p = p-Wert, r = Pearson Korrelation Koeffizient, KB = Krankheitsbeginn, DE = Anzahl depressiver Episoden, ME = Anzahl manischer Episoden, MADRS = Ergebnisse aus der Montgomery Asberg Depression Scale, YMRS = Ergebnisse aus der Young Mania Rating Scale

3.2 Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie

3.2.1 Deskriptive Statistik

Patienten mit einer Schizophrenie:

Die Stichprobe der Patienten mit einer Schizophrenie umfasste 32 Männer und 14 Frauen, der Altersdurchschnitt betrug 28,40 Jahre, die durchschnittliche Bildungsdauer lag bei den Patienten bei 12,86 Jahren. Im Durchschnitt betrug die Dauer einer Psychose bis zur U1 42,78 Wochen, das Prodromalstadium 184,74 Wochen. Auf der PANSS (Positive And Negative Symptoms Scale) wurden im Schnitt 21,80 Punkte bei den Plussympptomen, 22,46 Punkte bei den Minussympptomen, 48,13 Punkte generell und 92,39 Punkte total erreicht. Auf dem CGI (Clinical Impression Score) wurden im Schnitt 5,78 Punkte erreicht; die globale Erfassung des Funktionsniveaus mittels GAF (Global Assessment of Functioning) betrug durchschnittlich 30,84 , im MMSE (Mini Mental State Evaluation) Test wurden durchschnittlich 29,46 Punkte erreicht. Die CPZ (Chlorpromazin-Tagesdosis) betrug im Schnitt 352,39, die kumulative CPZ-Dosis 8281,96. Zwei Patienten erhielten konventionelle Neuroleptika, 43 erhielten atypische und einer keine Neuroleptika. 38 der Patienten waren Rechtshänder, acht waren Linkshänder. Bei 15 Patienten lag eine familiäre Form Schizophrenie vor, bei 31 eine nicht-familiäre Form.

Kontrollgruppe:

In der Kontrollgruppe befanden sich 17 Männer und 20 Frauen, das Durchschnittsalter betrug

44,68 Jahre. Die Anzahl der Bildungsjahre betrug bei den gesunden Probanden im Mittel 14,19 Jahre. 29 waren rechtshändig, acht waren linkshändig (siehe Tabelle 15).

3.2.2 Gruppenvergleich

Die Gruppen wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) und Chi²-Test auf Unterschiede in Alter, Geschlecht, Anzahl der Bildungsjahre und Händigkeit untersucht. Es ergaben sich signifikante Altersdifferenzen zwischen den Gruppen; die Patienten mit einer Schizophrenie waren jünger als die Kontrollprobanden (F = 72,44, p < 0,01, siehe Tabelle 15). Die Anzahl der Bildungsjahre war bei den Patienten mit einer Schizophrenie signifikant geringer als bei den Kontrollprobanden (F = 4,74, p = 0,03).

Es ergaben sich signifikante Verteilungsdifferenzen zwischen den Gruppen für Geschlecht (Chi² = 7,73, p = 0,03).

Es bestanden keine signifikanten Verteilungsdifferenzen zwischen den Gruppen für Händigkeit (Chi² = 0,24, p = 0,63).

	Kontrollgruppe	Schizo.			
	MW (sd)	MW (sd)	F	df	p
Alter (J)	44,68 (10,24)	28,40 (7,16)	72,44	1, 81	<0,01
Bildungsjahre (J)	14,19 (2,69)	12,86 (2,74)	4,74	1, 79	0,03
Dauer der Psychose (W)		42,78 (56,42)			
Prodromalstadium (W)		184,74 (170,85)			
PANSS pos.		21,80 (6,19)			
PANSS neg.		22,46 (6,93)			
PANSS generell		48,13 (9,88)			
PANSS total		92,39 (17,53)			
CGI		5,78 (0,70)			
GAF		30,84 (12,70)			
MMSE		29,46 (1,07)			
CPZ Tagesdosis		352,39 (331,19)			
CPZ Kumulativdosis		8281,96			
			Chi ²	df	p
Geschlecht (m/w)	17 / 20	32 / 14	7,73	1	0,030
Händigkeit (re/li)	29 / 8	38 / 8	0,24	1	0,63
NL(keine/konventionelle/atyp.)		1 / 2 / 43			
Fam. Schizo. (nein/ja)		31 / 15			

Tabelle 15: Demographische Variablen

Legende: J = in Jahren, W = in Wochen. PANSS = Positive And Negative Symptoms Scale, pos. = positiv, neg. = negativ, CGI = Clinical Impression Score, GAF = Global Assessment of Functioning, MMSE = Mini Mental State Evaluation, CPZ = Chlorpromazin, m = männlich, w = weiblich, re = rechts, li = links, NL = Neuroleptika, atyp. = atypische, Fam. Schizo = familiäre Form Schizophrenie, Schizo. = Patienten mit einer Schizophrenie, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert

3.2.3 Bestimmung von Einflussvariablen

3.2.3.1 Einfluss von Geschlecht und Händigkeit auf das Thalamusvolumen

Der Einfluss der demographischen Variablen Geschlecht und Händigkeit auf das Thalamusvolumen wurde mittels zweifaktorieller ANOVA mit den abhängigen Variablen Diagnose und Geschlecht ermittelt.

Einfluss des Geschlechts

Für das absolute Thalamusvolumen rechts und für das Volumen der grauen Substanz ergaben sich signifikante Geschlechtseffekte (siehe Tabellen 16 a,b). Bei den weiblichen Probanden war das rechte absolute Thalamusvolumen ($m_{\text{schizophren}} = 6,83 \text{ cm}^3$, $m_{\text{Kontrolle}} = 6,45 \text{ cm}^3$, $p = 0,02$) und das Volumen der grauen Substanz ($m_{\text{schizophren}} = 715,89 \text{ cm}^3$, $m_{\text{Kontrolle}} = 688,60 \text{ cm}^3$, $p < 0,01$) im Vergleich zu den männlichen Probanden reduziert (absolutes Thalamusvolumen links: $m_{\text{schizophren}} = 7,25 \text{ cm}^3$, $m_{\text{Kontrolle}} = 6,97 \text{ cm}^3$, Volumen der grauen Substanz: $m_{\text{schizophren}} = 771,58 \text{ cm}^3$, $m_{\text{Kontrolle}} = 734,14 \text{ cm}^3$). Es ergaben sich keine signifikanten Geschlechtseffekte für das absolute Thalamusvolumen links ($p = 0,08$) und das relative Thalamusvolumen ($p_{\text{links}} = 0,44$, $p_{\text{rechts}} = 0,95$).

	Kontrollen (m) n=17	Kontrollen (w) n=20	Diff.(%)	Schizo. (m) n=32	Schizo. (w) n=14	Diff.(%)
	MW (sd)	MW (sd)		MW (sd)	MW (sd)	
aTV (li)	6,87 (0,92)	6,31 (0,68)	-8,1	6,97 (0,94)	6,83 (0,77)	-2,0
aTV (re)	6,97 (0,93)	6,45 (0,81)	-7,5	7,25 (0,89)	6,83 (0,55)	-5,9
GSV	734,14 (92,80)	688,60 (59,94)	-6,2	771,58 (76,4)	715,89 (47,29)	-7,2
rTV (li)	0,92 (0,084)	0,92 (0,08)	-2,1	0,90 (0,09)	0,96 (0,10)	5,7
rTV (re)	0,95 (0,108)	0,9 (0,08)	-1,8	0,94 (0,08)	0,96 (0,08)	1,6

Tabelle 16 a: Deskriptive Statistik getrennt nach Geschlecht

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, m= männlich, w = weiblich, Schizo. = Patienten mit einer Schizophrenie, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent, n = Anzahl

ANOVA (Faktor Geschlecht)		
	F	p
aTV (li)	3,18	< 0,01
aTV (re)	6,16	< 0,01
GSV	9,19	< 0,01
rTV (li)	0,60	0,44
rTV (re)	0,00	0,95

Tabelle 16 b: ANOVA, Faktor Geschlecht

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, F = F-Wert, p = p-Wert

Einfluss der Händigkeit

Die Händigkeit hatte keinen Einfluss auf das absolute Thalamusvolumen ($p_{\text{links}} = 0,95$, $p_{\text{rechts}} = 0,77$), das Volumen der grauen Substanz ($p = 0,66$) oder das relative Thalamusvolumen ($p_{\text{links}} = 0,79$, $p_{\text{rechts}} = 0,90$, siehe Tabellen 17a,b).

	Kontrollen (reh) n=29	Kontrollen (lih) n=8	Diff. (%)	Schizo. (reh) n=38	Schizo. (lih) n=8	Diff. (%)
	MW (sd)	MW (sd)		MW (sd)	MW (sd)	
aTV (li)	6,63 (0,74)	6,36 (1,15)	-4,1	6,89 (0,80)	7,12 (1,29)	3,5
aTV (re)	6,73 (0,85)	6,53 (1,08)	-3,0	7,11 (0,82)	7,18 (0,84)	0,9
GSV	711,51 (75,23)	702,32 (97,20)	-1,3	756,33 (74,12)	746,53 (72,39)	-1,3
rTV (li)	0,93 (0,08)	0,90 (0,08)	-3,4	0,91 (0,07)	0,96 (0,17)	4,9
rTV (re)	0,95 (0,09)	0,93 (0,09)	-1,9	0,94 (0,07)	0,97 (0,12)	2,6

Tabelle 17a: Deskriptive Statistik getrennt nach Händigkeit

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, reh = rechtshändig, lih = linkshändig, Schizo. = Patienten mit einer Schizophrenie, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent, n = Anzahl

ANOVA (Faktor Geschlecht)		
	F	p
aTV (li)	< 0,01	0,95
aTV (re)	0,08	0,77
GSV	0,20	0,66
rTV (li)	0,07	0,79
rTV (re)	0,01	0,90

Tabelle 17b: ANOVA, Faktor Händigkeit

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, F = F-Wert, p = p-Wert

3.2.3.2 Korrelation des Thalamusvolumens mit dem Alter und der Anzahl der Bildungsjahre

Der Einfluss der demographischen Variablen Alter und Anzahl der Bildungsjahre auf das Thalamusvolumen wurde mittels bivariater Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson ermittelt.

Korrelation mit dem Alter

Patienten mit einer Schizophrenie:

Die Korrelationen zwischen Alter und absolutem /relativem Thalamusvolumen waren nicht signifikant. Es bestand eine signifikant negative Korrelation des Volumens der grauen Substanz mit dem Alter ($p = 0,03$, $r = -0,33$, siehe Tabelle 18).

Kontrollgruppe:

Es ergaben sich signifikant negative Korrelationen zwischen absolutem Thalamusvolumen und Alter (links: $p = 0,04$, $r = -0,34$, rechts: $p < 0,01$, $r = -0,45$), ebenso zwischen dem Volumen der grauen Substanz und dem Alter ($p < 0,01$, $r = -0,61$). Die Korrelationen zwischen relativem Thalamusvolumen und Alter waren nicht signifikant.

		Gesamt	Kontrollgruppe	Schizo.
aTV (li)	r	-0,30	-0,34	-0,10
	p	< 0,01	0,04	0,52
	n	83	37	46
aTV (re)	r	-0,40	-0,45	-0,18
	p	< 0,01	< 0,01	0,23
	n	83	37	46
GSV	r	-0,53	-0,61	-0,33
	p	< 0,01	< 0,01	0,03
	n	83	37	46
rTV (li)	r	0,19	0,27	0,18
	p	0,08	0,10	0,22
	n	83	37	46
rTV (re)	r	0,06	0,07	0,12
	p	0,59	0,70	0,42
	n	83	37	46

Tabelle 18: Korrelation mit dem Alter

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, Schizo. = Patienten mit einer Schizophrenie, p = p-Wert, r = Pearson Korrelation Koeffizient, n= Anzahl

Korrelation mit der Anzahl der Bildungsjahre:

Patienten mit einer Schizophrenie:

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen absolutem Thalamusvolumen, Volumen der grauen Substanz, relativem Thalamusvolumen und der Anzahl der Bildungsjahre (siehe Tabelle 19).

Kontrollgruppe:

Es ergaben sich signifikant positive Korrelationen zwischen absolutem Thalamusvolumen und der Anzahl der Bildungsjahre (links: $p < 0,01$, $r = 0,60$, rechts $p < 0,01$, $r = 0,59$), ebenso zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Anzahl der Bildungsjahre ($p < 0,01$, $r = 0,59$). Die Korrelationen zwischen relativem Thalamusvolumen und Bildung waren nicht signifikant.

		Gesamt, n = 81	Kontrollgruppe, n = 35	Schizo., n = 46
aTV (li)	r	0,13	0,60	-0,11
	p	0,25	< 0,01	0,46
aTV (re)	r	0,09	0,59	-0,19
	p	0,40	0,000	0,20
GSV	r	0,15	0,59	-0,06
	p	0,19	< 0,01	0,67
rTV (li)	r	0,02	0,15	-0,08
	p	0,86	0,38	0,58
rTV (re)	r	-0,02	0,17	-0,20
	p	0,83	0,34	0,19

Tabelle 19: Korrelation mit der Anzahl der Bildungsjahre

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, n = Anzahl, Schizo. = Patienten mit einer Schizophrenie, p = p-Wert, r = Pearson Korrelation Koeffizient, n= Anzahl

3.2.4 Volumetrische Daten

3.2.4.1 Vergleich der Volumina getrennt nach Diagnose

Es wurde das absolute Thalamusvolumen, das Volumen der grauen Substanz und das Thalamusvolumen relativ zur grauen Substanz zwischen der Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie und der Kontrollgruppe verglichen.

Absolutes Thalamusvolumen:

In der Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie betrug das absolute Thalamusvolumen links 6,93 cm³ und rechts 7,12 cm³. In der Kontrollgruppe betrug das absolute Thalamusvolumen links 6,57 cm³ und rechts 6,69 cm³.

Volumen der grauen Substanz:

In der Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie betrug das Volumen der grauen Substanz 754,63 cm³. In der Kontrollgruppe betrug das Volumen der grauen Substanz 709,52 cm³.

Relatives Thalamusvolumen:

In der Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie betrug das relative Thalamusvolumen links 0,92 und rechts 0,95. In der Kontrollgruppe betrug das relative Thalamusvolumen links 0,93 und rechts 0,94.

	Kontrollgruppe	Schizo.	Diff.(%)	MANOVA		
	MW (sd), n=37	MW (sd), n=46		F	df	p
aTV (li)	6,57 (0,84)	6,93 (0,89)	5,5	3,6	3,6	0,06
aTV (re)	6,69 (0,89)	7,12 (0,82)	6,5	5,4	5,4	0,02
GSV	709,52 (79,08)	754,63 (73,12)	6,4	7,3	7,3	< 0,01
rTV (li)	0,93 (0,08)	0,92 (0,09)	-0,9	0,2	0,2	0,67
rTV (re)	0,94 (0,09)	0,95 (0,08)	0,1	0,0	0,0	0,94

Tabelle 20: Deskriptive Statistik getrennt nach Diagnose (Ergebnisse der MANOVA)

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, Schizo. = Patienten mit einer Schizophrenie, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent

3.2.4.2 Vergleich der Volumina unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren

Aufgrund der vorbereitenden Auswertungen wurden Geschlecht, Alter und Anzahl der Bildungsjahre für das absolute Thalamusvolumen und das Volumen der grauen Substanz als intervenierende Variablen berücksichtigt. Für das relative Thalamusvolumen wurden Geschlecht und Anzahl der Bildungsjahre nicht als intervenierende Variablen berücksichtigt. Alter wurde auch für das relative Thalamusvolumen als Kovariate aufgenommen, da die Altersdifferenzen zwischen der Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie und der Kontrollgruppe statistisch signifikant waren.

Absolutes Thalamusvolumen:

Mit einer MANCOVA mit den abhängigen Variablen absolutes Thalamusvolumen, den unabhängigen Faktoren Diagnose, Geschlecht und den Kovariaten Alter und Bildung wurden die absoluten Thalamusvolumina der Patienten mit einer Schizophrenie und der Kontrollprobanden verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen Kontrollgruppe und Patienten mit einer Schizophrenie (links: $p = 0,95$, rechts: $p = 0,67$, siehe Tabelle 21).

Volumen der grauen Substanz:

Mit einer ANCOVA mit der abhängigen Variable Volumen der grauen Substanz, den unabhängigen Faktoren Diagnose und Geschlecht und den Kovariaten Alter und Bildung wurden die Volumina der grauen Substanz der Patienten mit einer Schizophrenie und der Kontrollprobanden verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen Kontrollgruppe und Patienten mit einer Schizophrenie ($p = 0,14$).

Relatives Thalamusvolumen:

Mit einer MANCOVA mit den abhängigen Variablen relatives Thalamusvolumen, dem unabhängigen Faktor Diagnose und der Kovariate Alter wurden die relativen Thalamusvolumina

der Patienten mit einer Schizophrenie und der Kontrollprobanden verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen Kontrollgruppe und Patienten mit einer Schizophrenie (links: $p = 0,28$, rechts: $p = 0,55$).

	Alter	Bildungsjahre	Geschlecht			
	p	p	p	df	F	p
aTV (li) ¹	0,07	0,21	0,13	1, 75	< 0,01	0,95
aTV (re) ¹	0,01	0,28	0,04	1, 75	0,18	0,67
GSV ²	< 0,01	0,07	< 0,01	1, 75	2,22	0,14
rTV (li) ³	0,04			1, 80	1,19	0,28
rTV (re) ³	0,42			1, 80	0,37	0,55

Tabelle 21: Berücksichtigung der Einflussvariablen

Legende: ¹ MANCOVA (Faktoren Diagnose, Geschlecht, Kovariaten Alter, Bildung), ² ANCOVA (Faktoren Diagnose, Geschlecht, Kovariaten Alter, Bildung), ³ MANCOVA (Faktor Diagnose, Kovariate Alter), aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert

3.2.5 Unabhängige Variablen

3.2.5.1 Einfluss von familiärer / nicht-familiärer Form der Schizophrenie

In einer Subgruppenanalyse wurde überprüft, ob ein Unterschied des absoluten beziehungsweise des relativen Thalamusvolumens oder des Volumens der grauen Substanz bei Patienten mit einer familiären Form der Schizophrenie und Patienten mit einer nicht-familiären Schizophrenie besteht.

Absolutes Thalamusvolumen:

Bei den Patienten mit einer familiären Form der Schizophrenie betrug das absolute Thalamusvolumen im Schnitt links $6,52 \text{ cm}^3$, rechts $6,75 \text{ cm}^3$. Bei den Patienten mit einer nicht-familiären Form betrug das absolute Thalamusvolumen im Schnitt links $7,13 \text{ cm}^3$, rechts $7,31 \text{ cm}^3$.

Mit einer ANCOVA mit den Faktoren Schizophrenie in der Familie und Geschlecht und den Kovariaten Alter und Bildung wurden die Unterschiede zwischen den Subgruppen bestimmt. Es ergab sich bilateral ein signifikant kleineres Thalamusvolumen bei den Patienten mit einer familiären Form der Schizophrenie (links: $p = 0,01$, rechts: $p = 0,02$, siehe Tabelle 22).

Volumen der grauen Substanz:

Bei den Patienten mit einer familiären Form der Schizophrenie betrug das Volumen der grauen Substanz im Schnitt $734,81 \text{ cm}^3$. Bei den Patienten mit einer nicht-familiären Form betrug das Volumen der grauen Substanz im Schnitt $764,22 \text{ cm}^3$.

Mit einer ANCOVA mit den Faktoren Schizophrenie in der Familie und Geschlecht und den Kovariaten Alter und Bildung wurden die Unterschiede zwischen den Subgruppen bestimmt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen ($p = 0,26$).

Relatives Thalamusvolumen:

Bei den Patienten mit einer familiären Form der Schizophrenie betrug das relative Thalamusvolumen im Schnitt links 0,89, rechts 0,92. Bei den Patienten mit einer nicht-familiären Form betrug das relative Thalamusvolumen im Schnitt links 0,93 rechts 0,96.

Mit einer ANCOVA mit den Faktoren Schizophrenie in der Familie und der Kovariate Alter wurden die Unterschiede zwischen den Subgruppen bestimmt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen (links: $p = 0,11$, rechts: $p = 0,14$).

	Familiäre Schizophrenie	Nicht-familiäre Schizophrenie	Diff.(%)	ANCOVA		
	MW (sd), n=31	MW (sd), n=15		df	F	p
aTV (li)	7,13 (0,91)	6,52 (0,71)	-8,5	1, 40	6,20	0,02
aTV (re)	7,31 (0,85)	6,75 (0,61)	-7,6	1, 40	5,80	0,02
GSV	764,22 (74,80)	734,81 (67,63)	-3,8	1, 40	1,29	0,26
rTV (li)	0,93 (0,01)	0,89 (0,07)	-4,9	1, 43	2,60	0,11
rTV (re)	0,96 (0,08)	0,91 (0,07)	-3,8	1, 43	2,23	0,14

Tabelle 22: Familiäre-/ Nicht-familiäre Schizophrenie

Legende: aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, n = Anzahl, F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = p-Wert, Diff.(%) = Differenzquotient in Prozent

3.2.5.2 Korrelation mit Krankheitsverlaufsvariablen

In der Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie wurden partielle Korrelationen zwischen absolutem / relativem Thalamusvolumen, Volumen der grauen Substanz und Krankheitsdauer sowie ausgewählten psychopathologischen Faktoren (Dauer der Psychose, Dauer des Prodroms, Plus-/Minussymptome/ generelle-/totale Punktzahl im PANSS, CGI-, GAF-, MMSE-Ergebnisse) und CPZ-Äquivalenzdosis bestimmt. Es ergaben sich keine Korrelationen zwischen den bestimmten Parametern und dem absoluten Thalamusvolumen, dem Volumen der grauen Substanz und dem relativen Thalamusvolumen (siehe Tabelle 23).

n=41		Psychose	Prodrom- stadium	PANSS positiv	PANSS neg.	PANSS generell	PANSS total
aTV (li)	r	0,08	0,05	-0,21	0,19	0,01	0,01
	p	0,60	0,75	0,19	0,22	0,93	0,96
aTV (re)	r	0,07	0,09	-0,34	0,28	0,03	0,00
	p	0,66	0,57	0,02	0,070	0,84	0,98
GSV	r	-0,01	0,12	-0,25	0,13	0,09	0,01
	p	0,97	0,46	0,11	0,41	0,58	0,95
rTV (li)	r	0,04	-0,11	0,03	0,14	0,01	0,07
	p	0,82	0,48	0,84	0,37	0,93	0,63
rTV (re)	r	0,04	-0,07	-0,15	0,28	0,01	0,07
	p	0,79	0,65	0,34	0,059	0,94	0,66

n = 41		CGI	GAF	MMSE	CPZ Tagesdosis	CPZ Kumulativdosis
aTV (li)	r	-0,10	0,09	0,05	-0,08	-0,08
	p	0,52	0,57	0,77	0,60	0,62
aTV (re)	r	-0,15	0,11	0,13	-0,08	-0,05
	p	0,35	0,47	0,41	0,61	0,77
GSV	r	-0,02	0,04	0,16	0,08	0,02
	p	0,89	0,79	0,31	0,60	0,89
rTV (li)	r	-0,06	0,04	-0,21	-0,12	-0,10
	p	0,69	0,78	0,17	0,42	0,51
rTV (re)	r	-0,12	0,08	-0,16	-0,21	-0,14
	p	0,45	0,61	0,31	0,16	0,35

Tabelle 23: Korrelation mit KrankheitsverlaufsvARIABLEN

Legende: n = Anzahl, aTV (li) = absolutes Thalamusvolumen links, aTV (re) = absolutes Thalamusvolumen rechts, GSV = Volumen der grauen Substanz, rTV (li) = relatives Thalamusvolumen links, rTV (re) = relatives Thalamusvolumen rechts, r = Pearson Korrelation Koeffizient, p = p-Wert, Psychose = Dauer der Psychose in Wochen, Prodromstadium = Dauer des Prodromstadiums in Wochen, PANSS = Positive And Negative Symptoms Scale, neg. = negativ, CGI = Clinical Impression Score, GAF = Global Assessment of Functioning, MMSE = Mini Mental State Evaluation, CPZ = Chlorpromazin

4. Diskussion

Diese Studie untersuchte das Thalamusvolumen von Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung und Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

In der Gruppe der Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede des relativen Thalamusvolumens im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Zusätzlich wurde der Einfluss einer medikamentösen Behandlung auf das Thalamusvolumen von Patienten mit einer manisch-depressiven Störung bestimmt. In der Patientengruppe, die nicht mit Lithium behandelt wurde, ergab sich ein signifikant vermindertes Thalamusvolumen rechts im Vergleich zu der Patientengruppe, die mit Lithium behandelt wurde. Zusätzlich wurden in der hier vorgestellten Studie Korrelationen zu den Krankheitsverlaufvariablen Erkrankungsdauer, Alter bei Ersterkrankung und Anzahl depressiver und manischer Episoden ermittelt. Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zu dem relativen Thalamusvolumen.

Bezüglich des Lithiumeffekts stehen die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten Studie von Foland und Mitarbeitern. Darin zeigte sich das Volumen von Hippocampus und Amygdala bei Patienten, die mit Lithium behandelt wurden, vergrößert im Vergleich zu einer Patientengruppe, die nicht mit Lithium behandelt wurde (Foland et al. 2007). Chen und Kollegen beobachteten ebenfalls einen Trend zur Vergrößerung des linken Thalamus bei Patienten, die mit Lithium oder Valproat behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die nicht mit einer dieser Substanzen behandelt wurden (Chen RW et al. 1999). Im Gegensatz dazu war in einer weiteren Studie kein Unterschied zwischen Patienten, die mit Lithium behandelt wurden und Patienten, die ohne Lithium behandelt wurden, festzustellen (Caetano et al. 2001). Allerdings waren die Fallzahlen in dieser Studie relativ gering.

Nur in wenigen Studien, die sich mit hirmorphologischen Veränderungen von Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung beschäftigten, wurde die Medikation mit Stimmungsstabilisatoren als beeinflussende Variable berücksichtigt. Da sich in den letzten Jahren zunehmend gezeigt hat, dass eine Medikation mit Neuroleptika (Scherk und Falkai 2006) oder Stimmungsstabilisatoren Einfluss auf die Hirnstruktur haben können, sollte die Medikation in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Insbesondere Lithium steht hierbei im Fokus der Aufmerksamkeit, da in zwei Untersuchungen das Volumen der grauen Substanz bei mit Lithium behandelten Patienten signifikant vergrößert war (Moore et al. 2000, Sassi et al. 2002). Gleichwohl konnte in der hier vorgestellten Studie das Ergebnis nicht reproduziert werden. Eine weitere Studie beschreibt Anzeichen, dass die Effekte von Lithium besonders in Gehirnarealen zu Tage treten, die vor der Behandlung atrophisch waren (Moore et al. 2000).

Im Gegensatz zu den vorgenannten Untersuchungen konnte eine Studie keinen Einfluss von Lithium oder Neuroleptika auf das Volumen der grauen oder weißen Substanz beobachten (Scherk et al. 2008). Eine weitere Studie beschreibt sogar eine Abnahme der grauen Substanz im occipitalen Gyrus links und im orbitalen Gyrus rechts bei Patienten, die Lithium einnahmen im Vergleich zu Patienten, die kein Lithium einnahmen (Chen X et al. 2007).

Die genaue Funktionsweise von Lithium auf molekularer Ebene ist noch nahezu unbekannt. Neben dem Wachstum von Neuropil bewirkt Lithium eine Konzentrationserhöhung von N-Acetylaspartat (Moore et al., 2000, Sassi et al., 2002, Bearden et al. 2007), wobei der genaue Mechanismus unbekannt ist. Es gibt Hinweise, dass Lithium zu einer vermehrten Ausschüttung von bcl-2, einem Protein mit zytoprotektiven Eigenschaften, das gleichzeitig die Regeneration von Axonen fördert, führt (Chen RW et al. 1999, Moore et al. 2000). Gleichzeitig soll bcl-2 neuronale Vorläuferzellen vor Apoptose schützen (Shimomura et al. 2003). Ob diese Effekte die strukturellen Veränderungen verantworten und auch Modulator der klinischen Verbesserung sind, ist derzeit unklar. In Anbetracht der Vorbefunde und der Ergebnisse der hier vorgestellten Studie scheint Lithium einen positiven Effekt auf das emotionale Erleben zu haben und sollte deshalb insbesondere bei der Forschung, die Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung einschließt, berücksichtigt werden.

Die eingangs erwähnte heterogene Studienlage bezüglich des Thalamusvolumens bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung könnte durch verschiedene methodische Schwächen verursacht sein. So wurden zum Beispiel Patienten mit unterschiedlich schwerer Symptomatik, in einem unterschiedlichen affektiven Status sowie mit erstmaliger Manifestation der Erkrankung oder mit chronischem Verlauf in die Studien eingeschlossen. Volumenänderungen des Gehirns scheinen nicht nur diagnosespezifischen Einflüssen zu unterliegen sondern von weiteren Faktoren abzuhängen. Insbesondere die Medikation mit Neuroleptika und Lithium scheint diesbezüglich eine große Rolle zu spielen. Um die Bedeutung dieser Einflüsse zu vermindern wurden in die hier vorgestellte Studie nur Patienten in euthymem Zustand mit einer bipolaren affektiven Störung Typ I ohne Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte eingeschlossen. Eine weitere Stärke der hier vorgestellten Studie ist das große Patientenkollektiv, das mit einer gut parallelisierten Kontrollgruppe verglichen wurde.

In der hier vorgestellten Studie zeigte sich eine Lithiumwirkung auf das rechte Thalamusvolumen von euthyemen Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung. Da es sich bei der hier vorgestellten Studie jedoch nur um eine Querschnittsuntersuchung handelt, kann dieser Befund nicht uneingeschränkt übertragen werden. So bleibt unklar, ob sich der Effekt von Lithium auch an der gleichen Patientengruppe im Zeitverlauf zeigen würde, ob dieser Effekt mit der Zeit sogar noch zunehmen würde und zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf sich die Volumenverminderung des Thalamus entwickelt. Gleichwohl deuten die hier vorgestellten Ergebnisse auf die spezifische

Rolle des Thalamus in der Pathogenese der bipolaren affektiven Störung und einen Einfluss von Lithium hierauf hin.

Das Thalamusvolumen von Patienten mit einer Schizophrenie unterschied sich nicht signifikant von dem der Kontrollprobanden. Bei einem Vergleich von Patienten mit einer familiären Form der Schizophrenie zeigte sich eine Verkleinerung des absoluten Thalamusvolumens beidseits im Vergleich zu den Patienten mit nicht-familiärer Form. Es fand sich kein Einfluss von Alter, Geschlecht, Händigkeit, Anzahl an Bildungsjahren, Krankheitsverlaufsvariablen und der familiären Belastung mit einer Schizophrenie auf das relative Thalamusvolumen

Bislang untersuchten 6 neuere Studien, die sich methodisch mit der hier vorgestellten vergleichen ließen, das Thalamusvolumen bei Patienten mit einer Schizophrenie (Bagary et al. 2002 , Brickman et al. 2004, Csernansky et al. 2004, James et al. 2004, Preuss et al. 2005, Chua et al. 2007). In zwei der Studien fand sich kein Unterschied zwischen dem absoluten Thalamusvolumen von Patienten mit einer Schizophrenie und einer gesunden Kontrollgruppe (James et al. 2004, Preuss et al. 2005). In einer Studie war der Thalamus rechts (Chua et al. 2007), in einer anderen beidseits verkleinert (Csernansky et al. 2004). Eine Studie zeigte eine Verkleinerung im ventralen und eine Vergrößerung im dorsalen Anteil (Brickman et al. 2004). In einer weiteren Studie wurden keine Angaben über das absolute Thalamusvolumen gemacht (Bagary et al. 2002). Das relative Thalamusvolumen wurde nur in drei der Studien bestimmt. Von diesen berichteten alle über ein unverändertes relatives Thalamusvolumen (Bagary et al.2002, Brickman et al.2004, Csernansky et al. 2004). Alle drei Studien berechneten das Thalamusvolumen relativ zum intrakraniellen- bzw. zum Gesamthirnvolumen. Die Vorbefunde einer Verkleinerung des absoluten Thalamusvolumens konnten mit der hier vorgestellten Untersuchung nicht bestätigt werden. Das unveränderte relative Thalamusvolumen stand im Einklang mit drei anderen Studien (Bagary et al 2002., Brickman et al. 2004, Csernansky et al. 2004).

Bezüglich des Unterschiedes zwischen familiärer und nicht-familiärer Form der Schizophrenie standen die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten Studie von Lü und Kollegen. Darin wurde von einer signifikanten Minderung der Dichte des Thalamus bei Patienten mit einer familiären Form im Vergleich zu Patienten mit einer nicht-familiären Form berichtet (Lü et al. 2008). Zum Teil ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie von Goldman und Mitarbeitern, in der sich eine Volumenminderung des Kortex und des Hippocampus bei Patienten mit familiärer Form der Schizophrenie, nicht jedoch bei Patienten mit nicht-familiärer Form zeigte. Bezüglich des Thalamusvolumens ließ sich in der zitierten Studie jedoch kein Unterschied zwischen den Subgruppen feststellen (Goldman et al. 2007). In den weiter oben zitierten Studien wurde keine Unterscheidung zwischen familiärer und nicht-familiärer Form der

Schizophrenie vorgenommen, weshalb ein Vergleich mit der hier vorgestellten Studie nicht möglich ist.

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit den hirmorphologischen Veränderungen von Patienten mit einer Schizophrenie befassen und dabei zwischen familiärer und nicht-familiärer Form der Schizophrenie unterscheiden. Das überrascht besonders im Hinblick auf die Einigkeit, die bezüglich der unterschiedlichen Symptomatik bei familiärer und nicht-familiärer Schizophrenie herrscht. So fanden Martin Reyes et al. in ihrer Studie eine deutlich ausgeprägtere Minus-Symptomatik bei den Patienten mit familiärer Form der Schizophrenie; die Plus-Symptomatik unterschied sich allerdings nicht von der Gruppe der Patienten mit einer nicht-familiären Form (Martin Reyes et al. 2004). Außerdem beschreiben sowohl Griffiths et al. als auch Malaspina et al. Unterschiede der neurologischen Symptomatik von Patienten mit familiärer und nicht-familiärer Form der Schizophrenie (Griffiths et al. 1998, Malaspina et al. 1998).

Noch nicht vollständig geklärt ist der Einfluss von Neuroleptika auf hirnstrukturelle Veränderungen im Allgemeinen und das Thalamusvolumen im Besonderen. In einer Metaanalyse, die sich mit diesen Veränderungen befasst, wird von Langzeitstudien berichtet, in denen es bei Patienten mit einer Schizophrenie im Verlauf ihrer Erkrankung zu hirnstrukturellen Veränderungen gekommen ist. Als mögliche Ursache dafür wird neben der Erkrankung auch deren Therapie vermutet (Scherk und Falkai 2006). Die derzeitige Studienlage weist auf eine Vergrößerung der Basalganglien und eine Verminderung des Volumens der grauen Substanz unter Therapie mit typischen Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Levomepromazin) hin. Bei Umstellung auf atypische Neuroleptika (z. B. Clozapin, Olanzapin) konnte ein Rückgang dieser Vergrößerung der Basalganglien auf vergleichbare Volumina von gesunden Kontrollprobanden beobachtet werden. Gleichzeitig kam es unter der Therapie mit atypischen Neuroleptika zu einer Vergrößerung des Volumens von Thalamus und grauer Substanz (Scherk und Falkai 2006). Leider wurden keine Angaben dazu gemacht, ob dieser Effekt nur bei Patienten mit einer Schizophrenie nachweisbar ist oder ein genereller Effekt von Neuroleptika auf das Gehirn darstellt.

5. Zusammenfassung

Bipolare affektive Störung und Schizophrenie gehören in der heutigen Zeit zu den bedeutendsten psychiatrischen Krankheitsbildern. Einige der bei diesen Krankheitsbildern gestörten Funktionen wie zum Beispiel die Wahrnehmung von Sinnesqualitäten, der affektiven Grundstimmung, der Motorik und der Aufmerksamkeit fallen in den Aufgabenbereich des Thalamus. In dieser Studie wurde untersucht, ob sich das Thalamusvolumen bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung oder einer Schizophrenie von dem Thalamusvolumen gesunder Kontrollprobanden unterschied. Das Thalamusvolumen wurde mittels qualitativ hochwertiger MRT-Volumetrie bestimmt; an Einflussfaktoren wurden unter anderem Alter, Geschlecht, Medikation und Krankheitsverlaufsvariablen berücksichtigt.

In der Gruppe der Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung ergaben sich in der hier vorgestellten Studie keine signifikanten Unterschiede des Thalamusvolumens im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Damit steht dieses Ergebnis zum Teil im Einklang, zum Teil im Widerspruch zu bisherigen Studien. Eine mögliche Ursache für diese divergierende Studienlage könnte sein, dass in frühere Studien Patienten mit unterschiedlich schweren Symptomen in unterschiedlichem affektivem Zustand zum Teil ohne Berücksichtigung von Medikation oder Komorbidität eingeschlossen wurden. Bezüglich der Medikation zeigten sich in der hier vorgestellten Studie Anzeichen für einen protektiven Effekt von Lithium bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung: Das Thalamusvolumen entsprach bei den mit Lithium therapierten Patienten dem der gesunden Kontrollprobanden; in der Untergruppe der Patienten, die nicht mit Lithium therapiert wurden, war das Thalamusvolumen gegenüber der Kontrollgruppe verkleinert.

In der Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede des Thalamusvolumens im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Ähnlich wie bei den Studien zu der bipolaren affektiven Störung ist die Studienlage bezüglich des Thalamusvolumens bei Patienten mit einer Schizophrenie uneinheitlich. Mögliche Ursache sind auch hier die divergierenden Ein- und Ausschlusskriterien. Im Vergleich der Patienten mit einer familiären Form der Schizophrenie zu den Patienten mit einer nicht-familiären Form war das Thalamusvolumen bei den Patienten mit familiärer Form vermindert.

Um den protektiven Effekt von Lithium bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung näher bestimmen zu können, sind weitere Langzeitstudien nötig. Dabei sollte auf eine mögliche Korrelation des Thalamusvolumens mit anderen Parametern eines Therapieerfolges geachtet werden.

6. Literaturverzeichnis

Bagary MS, Foong J, Maier M, duBoulay G, Barker GJ, Miller DH, Ron MA (2002): A Magnetization Transfer Analysis of the Thalamus in Schizophrenia, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14:4

Bailer U, Aschauer H, Kasper S (2002): Genetik der Schizophrenie, *J Neurol Neurochir Psychiatrie* 3(3): 25-31

Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M, Trakhtenbroit M, Glahn DC, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Soares JC (2007): Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder, *Biol Psychiatry* 62(1):7-16. Epub 2007 Jan 19

Benke T, Kurzthaler I, Schmidauer Ch, Moncayo R, Donnemiller E (2002): Mania caused by a diencephalic lesion, *Neuropsychologia* 40(3): 245-52

Berze J: Die primäre Insuffizienz der psychischen Aktivität. Ihr Wesen, ihre Erscheinungen und ihre Bedeutung als Grundstörung der Dementia praecox und der Hypophrenien überhaupt. Deutike, Wien 1914, S.91-108

Brickman AM, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Byne W, Newmark RE, Brand J, Ahmed S, Mitelman SA, Hazlett EA (2004): Thalamus size and outcome in schizophrenia, *Schizophr Res* 71(2-3):473-84

Caetano SC, Sassi R, Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2001): MRI study of thalamic volumes in bipolar and unipolar patients and healthy individuals, *Psychiatry Res* 30;108(3):161-8

Chen RW, Chuang DM (1999): Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity, *J Biol Chem* 274(10):6039-42

Chen X, Wen W, Malhi GS, Ivanovski B, Sachdev PS (2007): Regional gray matter changes in bipolar disorder: a voxel-based morphometric study, *Aust N Z J Psychiatry*. 41(4):327-36.

Chua SE, Cheung C, Cheung V, Tsang JTK, Chen EYH, Wong JCH, Cheung JPY, Yip L, Tai K, Suckling J, McAlonan GM (2007): Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia, *Schizophr Res* 89 12-21.

Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, Wang L, Gado M, Selemon LD, Rastogi-Cruz D, Posener JA, Thompson PA, Miller MI (2004): Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia, *Am J Psychiatry* 161(5): 896-902

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH: Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis , Huber Verlag, Bern 2006

Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, Leow AD, Townsend J, Narr KL, Toga AW, Thompson PM (2007): Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar subjects treated with lithium, *Neuroreport* 19:221-224 2008

Gaser C; Nenadic I; Buchsbaum BR; Hazlett EA; Buchsbaum MS (2004): Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex, *Am J Psychiatry* 161:154-156

Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness, 2. Auflage, Oxford University Press, New York 2007

Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Rowe D, Murray RM (1998): Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia, *Brain* 121 (Pt 2):191-203.

Huber G: Psychiatrie - Lehrbuch für Studium und Weiterbildung, 7. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart 1957

James AC, James S, Smith DM, Javaloyes A (2004): Cerebellar, Prefrontal Cortex, and Thalamic Volumes Over Two Time Points in Adolescent-Onset Schizophrenia, *Am J Psychiatry* 161:1023-1029.

Konick LC, Friedman L (2001): Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia, *Biol Psychiatry* 49(1):28-38.

Lieb K: Affektive Störungen in: Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie, Stefan Brunnhuber, Sabine Frauenknecht, Klaus Lieb; 5. Auflage, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2005, S. 145 - 173

Malaspina D, Friedman JH, Kaufmann C, Bruder G, Amador X, Strauss D, Clark S, Yale S, Lukens E, Thorning H, Goetz R, Gorman J (1998): Psychobiological heterogeneity of familial and sporadic schizophrenia, *Biol Psychiatry* 43(7):489-96.

- McCarley R W, Wible C G, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt J J, Fischer I A, Shenton M E (1999): MRI anatomy of schizophrenia - A magnetic resonance imaging study, *Biol Psychiatrie* 45(9): 1099-1119
- Monkul ES, Nicoletti MA, Spence D, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Hatch JP, Keshavan M, Ryan N, Birmaher B, Soares JC (2006): MRI study of thalamus volumes in juvenile patients with bipolar disorder, *Depress Anxiety* 23(6): 347-52
- Montgomery SA, Asberg M (1979): Montgomery-Asberg Depression Scale, *Brit J Psychiatr* 134, 382
- Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK (2000): Lithium-induced increase in human brain grey matter, *Lancet* 356:1241-1242.
- Morse ME (1915): Thalamic gliosis in Dementia Praecox HALAMIC, *Am J Insanity* 72: 103-123
- Preuss UW, Zetsche T, Jager M, Groll C, Frodl T, Bottlender R, Leinsinger G, Hegerl U, Hahn K, Moller HJ, Meisenzahl EM (2005): Thalamic volume in first-episode and chronic schizophrenic subjects: a volumetric MRI study, *Schizophr Res* 73(1):91-101
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Textrevision – DSM-IV-TR. Hogrefe, Göttingen 2003
- Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. (2002): Increased grey matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients, *Neurosci Lett* 329:243-245
- Scherk H, Reith W, Falkai P (2004): Hirnstrukturelle Veränderungen bei bipolaren affektiven Störungen, *Nervenarzt* 75(9):861-72
- Scherk H, Falkai P (2006): Effects of antipsychotics on brain structure, *Curr Opin Psychiatry* 19:145-150
- Scherk H, Pajonk FG, Leucht S (2007): Second generation antipsychotics in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Arch Gen Psych*; 64(4):442-55
- Scherk H, Kemmer C, Usher J, Reith W, Falkai P, Gruber O (2008): No change to grey and white matter volumes in bipolar I disorder patients; *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258(6):345-9

Shimomura A, Nomura R, Senda T (2003): Lithium inhibits apoptosis of mouse neural progenitor cells, *Neuroreport* 14(14):1779-82.

Soares JC (2003): Contributions from brain imaging to the elucidation of pathophysiology of bipolar disorder, *Int J Neuropsychopharmacol* 6(2):171-80

Soares JC, Mann JJ (1997): The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies, *Biol Psychiatry* 41:86-106

Stein RJ, Ziegler LH (1939): A comparison of the thalamus in dementia praecox and manic-depressive brains: a biometric analysis, *J Nerv Ment Dis* 90: 709-729