Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Translationale Psychiatrie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski-

Effekte psychopharmakologischer Medikation auf die Mikrostruktur der weißen Substanz bei bipolarer Störung

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Universität Münster

vorgelegt von Rüb, Kathrin Marie
aus Essen
2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Translationale Psychiatrie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl. Psych. Udo Dannlowski –
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl. Psych. Udo Dannlowski
Korreferent:

Zusammenfassung

Effekte psychopharmakologischer Medikation auf die Mikrostruktur der weißen Substanz bei bipolarer Störung

Rüb, Kathrin Marie

Hintergrund: Bei bipolarer Störung (BD) konnten Studien mit Diffusions-Tensor-Bildgebung („diffusion tensor imaging“, DTI) konsistente Alterationen der Mikrostruktur der weißen Substanz (WS) zeigen. Allerdings stellen psychopharmakologische Medikamente einen potenziellen Störfaktor dar, der die Interpretation der bisherigen DTI-Befunde erschwert. Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob und wie die beobachteten Abweichungen in der WS bei BD durch eingenommene Wirkstoffe beeinflusst werden.

Methode: 135 BD-Erkrankte und 135 gesunde Kontrollen („healthy controls“, HC) wurden im Hinblick auf Unterschiede der Mikrostruktur der WS untersucht. Dafür wurden vornehmlich das Maß der fraktionellen Anisotropie (FA) herangezogen. Anschließend wurden die BD-Erkrankten, welche bestimmte Wirkstoffe nicht einnahmen (jegliche psychopharmakologische Medikation, Lithium, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Antipsychotika), mit den HC sowie mit den komplementären BD-Erkrankten, welche die ausgeschlossenen Wirkstoffe einnahmen, verglichen. Zudem wurde explorativ eine mögliche Assoziation zwischen Lithiumeinnahmedauer und -dosis mit der FA untersucht. Das Forschungsvorhaben wurde am 07.02.2014 von der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg (AZ: Studie 07/2014) sowie am 01.08.2904 von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Universität Münster (AZ: 2014-422-bS) bewilligt.

Ergebnisse: Es zeigte sich eine erniedrigte FA bei der Gesamtgruppe der BD-Erkrankten sowie nach Ausschluss derer, die bestimmte Medikamente einnahmen, im Vergleich zu den HC. Im Vergleich der BD-Erkrankten untereinander fanden sich keine signifikanten Befunde nach Bonferroni-Korrektur, wenngleich ein Trend von höherer FA bei Lithiumeinnahme und erniedrigter FA bei Einnahme von Antikonvulsiva gefunden wurde. Es konnte keine Assoziation zwischen Lithiumeinnahmedauer oder -dosis und FA gezeigt werden.

Diskussion: Die Ergebnisse replizieren bisherige Befunde, dass die BD mit Schäden der Mikrostruktur der WS einhergeht und zeigen, dass diese Effekte auch nach Ausschluss häufig eingenommener Psychopharmaka bestehen bleiben und daher unabhängig von diesen zu sein scheinen.

Tag der mündlichen Prüfung:

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel

Effekte psychopharmakologischer Medikation auf die Mikrostruktur der weißen Substanz bei bipolarer Störung

im Institut für Translationale Psychiatrie der Medizinischen Fakultät der Universität Münster

unter der Anleitung von Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl. Psych. Udo Dannlowski

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
1. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
2. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

_____ _____

Ort, Datum Kathrin Marie Rüb

Inhaltsverzeichnis

1 Theoretischer Hintergrund 1

1.1 Einleitung 1

1.2 Technische Grundlagen 2

1.2.1 MRT 2
1.2.2 DWI 4
1.2.3 DTI 4

1.3 Krankheitsbild der bipolaren Störung 6

1.3.1 Neurobiologie der bipolaren Störung 8
1.3.2 Behandlung der bipolaren Störung 9
1.3.3 Effekte der Medikation auf die WS 11

1.4 Zusammenfassung und Hypothesen 14

2 Methode 17

2.1 Hintergrund der Studie 17

2.1.1 Studienablauf 17
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien 18

2.2 Beschreibung der finalen Stichprobe 19

2.3 Beschreibung der eingesetzten Fragebögen 22

2.3.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I) 22
2.3.2 Fragebogen zur Erfassung der aktuellen Medikation 22
2.3.3 Young-Mania-Rating-Scale (YMRS) 23
2.3.4 Beck-Depressions-Inventar (BDI) 23
2.3.5 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests (MWT-B) 24

2.4 Datenerhebung 24

2.5 Analyse der Daten 24

2.5.1 Vorverarbeitung 25
2.5.2 Statistische Datenanalyse 25

3 Ergebnisse 29

3.1 Analysen 1a und 1b: Vergleich zwischen BD-Erkrankten und HC 29

3.2 Analyse 2: Vergleich zwischen BD-Erkrankten mit und ohne Einnahme von Medikamenten 34

3.3 Analysen 3a und 3b: Regressionsanalysen zur Untersuchung der Effekte von Lithiumdosis und Einnahmedauer 42

4 Diskussion 43

4.1 Unterschiede der WS zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation 44
4.1.1 Erklärungsansatz der Ergebnisse 45
4.1.2 Bedeutung betroffener WS-Trakte für das klinische Bild der BD 46
4.2 Unterschiede der WS innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation 49
4.2.1 Erklärungsansatz der Ergebnisse 49
4.3 Effekte von Einnahmedauer und -dosis von Lithium auf die WS 54
4.4 Stärken und Limitationen der Studie 55
4.4.1 Stärken der Studie 55
4.4.2 Limitationen der Studie 56
5 Fazit und Ausblick 58
6 Literaturverzeichnis 60
7 Danksagung 83
8 Lebenslauf 84
9 Anhang I
9.1 Anhang 1: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation Alle Ergebnisse I
9.2 Anhang 2: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen III
9.3 Anhang 3: Unterschiede der MD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation Alle Ergebnisse V
9.4 Anhang 4: Unterschiede der MD innerhalb der BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen VI
Seite 1 von 2 VI
9.5 Anhang 5: Unterschiede der AD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation Alle Ergebnisse VIII
9.6 Anhang 6: Unterschiede der AD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen IX

9.7 Anhang 7: Unterschiede der RD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation Alle Ergebnisse X

9.8 Anhang 8: Unterschiede der RD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen..... XI

9.9 Anhang 9: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation vor Aufnahme weiterer Kovariaten: t-Tests Alle Ergebnisse..... XIII

9.10 Anhang 10: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation vor Aufnahme weiterer Kovariaten Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen..... XIV

9.11 Anhang 11: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation nach Aufnahme weiterer Kovariaten: t-Tests Alle Ergebnisse..... XV

9.12 Anhang 12: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation nach Aufnahme weiterer Kovariaten Alle Ergebnisse..... XVI

9.13 Anhang 13: Unterschiede der MD innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation: F-Tests XVII

9.14 Anhang 14: Unterschiede der MD innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation: t-Tests XVII

9.15 Anhang 15: Unterschiede der AD innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation: F-Tests XVIII

9.16 Anhang 16: Unterschiede der RD innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation: F-Tests XVIII

9.17 Anhang 17: Unterschiede der RD innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation: t-Tests XIX

9.18 Anhang 18: Zusammenhang der MD, RD und AD mit Lithiumeinnahmedosis und -dauer Alle Ergebnisse..... XIX

9.19 Anhang 19: Werbeposter zur Rekrutierung von Interessenten XX

9.20 Anhang 20: Screeningfragebogen XXII

9.21 Anhang 21: Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie XXVI

9.22 Anhang 22: Fragebogen und Einwilligungserklärung für die Teilnahme an einer MRT-Untersuchung zu wissenschaftlichen Zwecken XXIX

9.23 Anhang 23: Fragebogen zur Erfassung der aktuellen Medikation XXXIII

9.24 Anhang 24: Somatische Ausschlussgründe XXXIV

9.25 Anhang 25: Einteilung der Medikation in verschiedene Stoffklassen XXXIX

9.26 Anhang 26: Young Mania Rating Scale (YMRS) XLI

9.27 Anhang 27: Beck-Depressions-Inventar (BDI) XLIII

9.28 Anhang 28: Mehrfach-Wortwahl-Test-B (MWT-B) XLV

9.29 Anhang 29: Positives Ethikkomissionsvotum für den Standort Marburg XLVIII

9.30 Anhang 30: Zusatz zum Ethikkomissionsvotum für den Standort Münster L

Abkürzungsverzeichnis

AD	Axiale Diffusität
ANCOVA	Analysis of Covariance
BD	Bipolar Disorder
BDI	Beck-Depression-Inventar
CC	Corpus callosum
CREB	cAMP Response Element-Binding Protein
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
FA	Fraktionelle Anisotropie
FSL	FMRIB Software Library
GSK-3	Glykogen Synthase Kinase-3
HC	Healthy Controls
MACS	Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Study
MD	Mittlere Diffusität
MDE	Major Depressive Episode
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests-B
RD	Radiale Diffusität
SKID-IV	Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics
TFCE	Threshold-Free Cluster Enhancement
WS	Weiße Substanz
YMRS	Young Mania Rating Scale

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische und klinische Charakteristika der Stichprobe 20
Tabelle 2: Eingenommene Medikamente innerhalb der Gruppe der BD-Erkrankten..... 21
Tabelle 3: Psychische Komorbiditäten in der Gruppe der BD-Erkrankten..... 21
Tabelle 4: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation 32
Tabelle 5: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation 33
Tabelle 6: Kontrolle klinischer Variablen innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit der Medikation (Lithium)..... 36
Tabelle 7: Kontrolle klinischer Variablen innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit der Medikation (Antikonvulsiva) 37
Tabelle 8: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation (vor Aufnahme weiterer Kovariaten): *t*-Tests..... 39
Tabelle 9: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation (nach Aufnahme weiterer Kovariaten): *t*-Tests 40
Tabelle 10: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation vor Aufnahme weiterer Kovariaten 41
Tabelle 11: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation nach Aufnahme weiterer Kovariaten 41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation 30
Abbildung 2: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation (nach Aufnahme weiterer Kovariaten) 38

1 Theoretischer Hintergrund

1.1 Einleitung

Die bipolare Störung („bipolar disorder“, BD) ist eine chronische, meist rezidivierend verlaufende Erkrankung, die zu den affektiven Störungen zählt. Mit einer Prävalenz von über 1% betrifft sie mehr als 45 Millionen Menschen weltweit [55, 123]. Das frühe Erstmanifestationsalter, welches in der Regel zwischen dem 14. und 21. Lebensjahr liegt, sowie die Schwere der Symptome und der meist chronische Verlauf sorgen für eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen [28, 55]. Dies spiegelt sich auch in dem stark erhöhten Suizidrisiko wider, welches unter Erkrankten ungefähr 20-mal so hoch ist wie in der Normalbevölkerung [117]. Dies zeigt eindrücklich die Schwere der Erkrankung, die neben der individuellen Belastung der Betroffenen und Angehörigen auch wirtschaftlich eine große Rolle spielt, da sowohl die Behandlung als auch die aus der Erkrankung häufig resultierende Berufsunfähigkeit zu erheblichen Kosten führt [96].

Bis heute ist die Ätiologie und Pathophysiologie der Erkrankung nicht hinreichend geklärt [18]. Erkenntnisse zu möglichen Ursachen und einflussnehmenden Faktoren zu gewinnen, ist Ziel zahlreicher Untersuchungen. Dabei wird ein Zusammenspiel aus mehreren Faktoren, wie genetischer Prädisposition, fehlerhafter Stressreaktion, hormoneller Dysregulation und neurobiologischen Faktoren, angenommen [101]. Zahlreiche Studien zielen darauf ab, mithilfe bildgebender Verfahren wie der funktionellen und strukturellen Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Diffusions-Tensor-Bildgebung („diffusion tensor imaging“, DTI), neurobiologische Korrelate näher zu untersuchen. Ein mehrfach replizierter DTI-Befund ist eine geschädigte Mikrostruktur der weißen Substanz (WS) bei BD-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen („healthy controls“, HC) [22, 25, 189, 194].

In der Behandlung der BD nehmen psychopharmakologische Interventionen eine zentrale Rolle ein. Zu den am häufigsten verwendeten Wirkstoffgruppen zählen Lithium, Antidepressiva, Antikonvulsiva und Antipsychotika [27, 33, 176]. Nach wie vor mangelt es allerdings an gezielten Untersuchungen zu den möglichen Effekten dieser Psychopharmaka auf die Mikrostruktur der WS [194]. Für eine unverfälschte Interpretation der bildgebenden Befunde bei BD-Erkrankten ist es jedoch wichtig, zu eruieren, ob und inwiefern diese durch die Einnahme von Medikamenten beeinflusst werden [194].

Vor diesem Hintergrund soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob sich die Einnahme bestimmter Wirkstoffgruppen auf die mikrostrukturelle Beschaffenheit der WS auswirkt.

Zunächst soll eine Einführung in die technischen Grundlagen des verwendeten Verfahrens der DTI-Messung gegeben werden. Daraufhin wird das Krankheitsbild der BD und deren psychopharmakologische Behandlung beschrieben, um anschließend die bisherigen Befunde der DTI-Forschung im Hinblick auf die WS bei BD-Erkrankten und dem Einfluss der Medikation auf diese darzulegen. Schließlich werden die Hypothesen der Arbeit hergeleitet.

1.2 Technische Grundlagen

In dieser Studie wurde das magnetresonanztomographische Verfahren DTI verwendet, um den Zusammenhang zwischen der eingenommenen Medikation und der Struktur der WS von BD-Erkrankten zu untersuchen. DTI ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, mit dem sich die Stärke und Richtung der Diffusion von Wasserstoffatomen (^{1}H-Atome) in zerebralem Gewebe messen und daraus Rückschlüsse über die Unversehrtheit der WS ziehen lassen [53]. Im Folgenden sollen die Verfahren MRT, diffusionsgewichtetes MRT („diffusion-weighted imaging“, DWI) und DTI kurz dargelegt werden.

1.2.1 MRT

MRT ist ein nicht-invasives Schnittbildverfahren, welches mittels Kernspinresonanz hochauflösende Darstellungen des Gehirns ermöglicht [196]. Jedes Wasserstoffatom im Körper stellt einen magnetischen Dipol dar und besitzt einen Atomkern, der mit einer bestimmten Frequenz – der sogenannten Lamorfrequenz – um die eigene Achse rotiert [69]. Normalerweise richten sich die Dipolachsen aller ^{1}H-Atome zufällig im Raum aus und ihre magnetischen Felder heben sich gegenseitig auf [11].
Durch Anlage eines sehr starken statischen Magnetfeldes B0 richten sich die ^{1}H-Atome entweder parallel oder antiparallel zu diesem aus, wobei die parallele Anordnung energetisch günstiger ist und daher überwiegt [69]. Die Atomkerne rotieren weiterhin um die eigene Achse, wobei die Lamorfrequenz proportional zur Feldstärke des Hauptmagnetfeldes B0 ist [140]. Durch die überwiegend parallele Ausrichtung der ^{1}H-Atome entsteht ein Summenvektor, der parallel zum Hauptmagnetfeld verläuft, was als Längsmagnetisierung bezeichnet wird [69]. In einem zweiten Schritt wird ein weiteres elektromagnetisches Feld B1, dessen Frequenz mit der Lamorfrequenz übereinstimmt, senkrecht zum Hauptmagnetfeld angelegt. Dies geschieht in

Form von Hochfrequenzpulsen, wodurch die Atome Energie aufnehmen und aus ihrer Anordnung ausgelenkt werden [140]. Der Summenvektor, der zuvor parallel zum Hauptmagnetfeld B0 ausgerichtet war, kippt dadurch um 90° und es entsteht eine sogenannte Quermagnetisierung [140]. Nach dem Ende eines Hochfrequenzpulses geben die ^{1}H-Atome die zuvor aufgenommene Energie wieder ab und kehren in ihre vorherige parallele Ausrichtung zurück. Das hierbei entstehende Signal kann mithilfe einer Messspule gemessen werden [11].

Durch die Rückkehr in die parallele Anordnung geht die Quermagnetisierung verloren, was als T2-Relaxation bezeichnet wird. Diese ist definiert als Zeitraum nach Ende des Hochfrequenzpulses, an dem die Quermagnetisierung um 63% abgenommen hat [137]. Der Summenvektor richtet sich nun erneut parallel zum Hauptmagnetfeld B0 aus und die Längsmagnetisierung baut sich wieder auf. Der Zeitraum, nachdem 63% der Gleichgewichtsmagnetisierung im statischen Magnetfeld erreicht ist, entspricht der T1-Relaxation [137]. Je nach gewählter Echozeit (Zeitspanne zwischen Hochfrequenzpuls und Messen des Signals) und Repetitionszeit (Zeitspanne zwischen zwei Hochfrequenzpulsen) kann das untersuchte Gewebe T1- oder T2-gewichtet dargestellt werden [196].

Für eine korrekte anatomische Darstellung ist es notwendig, die empfangenen Signale örtlich zu lokalisieren. Dies geschieht mithilfe von Gradientenspulen, deren Magnetfelder sich in alle drei Raumrichtungen zum Hauptmagnetfeld dazu schalten lassen [7]. Vereinfacht lässt sich dieses Prinzip folgendermaßen erklären: zunächst wird ein Gradientenfeld entlang einer Achse, zum Beispiel der Longitudinalachse (z-Achse, inferior-superior), zu dem statischen Hauptmagnetfeld dazugeschaltet [7]. Da die Lamorfrequenz der ^{1}H-Atome parallel zur lokalen Feldstärke ist, rotieren die ^{1}H-Atome nun entlang dieses Gradienten in jeder Schicht mit einer anderen Lamorfrequenz. Um zu ermitteln von welchem Punkt in der Schicht das empfangene Signal stammt, benötigt man zwei weitere Gradientenfelder [7]. Zuerst wird kurzzeitig ein Gradientenfeld entlang der einen Ortsrichtung (z.B. entlang der Sagittalachse, dorsal-ventral) dazugeschaltet, sodass sich die Lamorfrequenz der ^{1}H-Atome entlang dieses Gradienten verändert [7]. Nachdem dieses Gradientenfeld ausgeschaltet wurde, rotieren die ^{1}H-Atome zwar wieder mit der gleichen Frequenz um die eigene Achse, sind nun jedoch phasenversetzt (Phasenkodierung). Während der Entstehung des Signals wird ein Gradient in die andere Ortsrichtung (z.B. entlang der Transversalachse, rechts-links) eingeschaltet, welcher während der Signalmessung eingeschaltet bleibt (Frequenzkodierung) [7].

Das so empfangene Signal lässt sich einem genauen Punkt im dreidimensionalen Raum zuordnen und bekommt einen Grauwert zugeteilt, der von der Stärke des Signals abhängt. So entsteht ein detailliertes Bild des Gehirns, welches aus Voxeln zusammengesetzt ist [7].

1.2.2 DWI

Diffusion beschreibt den passiven Transport von Molekülen entlang eines Konzentrationsgefälles aufgrund der Brown'schen Molekularbewegung [48]. Das diffusionsgewichtete MRT bietet neben der anatomischen Abbildung eine Möglichkeit, die Diffusionseigenschaften von ^{1}H-Atomen in zerebralem Gewebe darzustellen [121, 161, 165]. Eine DWI-Sequenz basiert auf einer T2-gewichteten MRT-Aufnahme. Zunächst wird kurzzeitig ein Gradientenfeld mit der Feldstärke b auf die ^{1}H-Atome angewandt, welches diese in unterschiedliche Schwingungsphasen versetzt [37]. Dies führt zu einer Abschwächung des Messsignals. Anschließend wird die Drehrichtung der Atomkerne mit einem Hochfrequenzpuls um 180° Grad gedreht und das gleiche Gradientenfeld erneut eingeschaltet [1]. Soweit sich die ^{1}H-Atome nicht bewegt haben – also keine Diffusion stattgefunden hat – heben sich die Effekte der beiden Gradientenfelder auf und die ^{1}H-Atome befinden sich wieder in gleicher Phase. Es kommt somit zu keinem Signalverlust [161]. Hat in dem untersuchten Gewebe hingegen Diffusion stattgefunden, befinden sich die ^{1}H-Atome bei der erneuten Anwendung des Gradientenfeldes nicht mehr an der gleichen Position und gelangen nicht mehr in die ursprüngliche Phase zurück. Da die ^{1}H-Atome nun phasenversetzt schwingen, kommt es zu einer Abschwächung des Messsignals [121]. Durch diffusionsgewichtete Aufnahmen in allen drei Ortsrichtungen (x-, y- und z-Achse) lässt sich so das Diffusionsverhalten in einem Voxel beschreiben.

1.2.3 DTI

Eine Umgebung, in der die Diffusion von Teilchen ungehindert in alle Richtungen stattfinden kann, bezeichnet man als isotrop [53]. Dies ist im menschlichen Körper zum Beispiel in der grauen Substanz der Fall [126]. Die WS liegt in Form von Axonen vor, deren Myelinscheiden als Barriere fungieren, die Diffusion ungehindert nur in Richtung des Faserverlaufes zulässt [53]. Die WS stellt daher ein anisotropes Medium dar [126].

Mithilfe der DTI lässt sich die Richtung der Diffusion in einer 3 x 3 Matrix, dem sogenannten Diffusionstensor (D), in einem dreidimensionalen Koordinatensystem beschreiben [15]. Die Elemente des Tensors stellen die Diffusion der ^{1}H-Atome in Achsenrichtung dar. Entlang der

Diagonalen liegen die Elemente der 3 x 3 Matrix gespiegelt vor ($D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$ und $D_{yz} = D_{zy}$), sodass für eine vollständige Aufstellung des Diffusionstensors sechs diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen mit unterschiedlich verlaufenden Gradientenfeldern nötig sind. Zusätzlich wird eine Referenzaufnahme, in der lediglich das Hauptmagnetfeld B0 eingeschaltet ist, gemacht [127].

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

Im Rahmen der DTI findet eine Diagonalisierung des Diffusionstensors statt, wodurch die nicht-diagonalen Matrixelemente zu 0 werden und die diagonalen Elemente nun den drei Eigenwerten (λ_1, λ_2, λ_3) mit den dazugehörigen Eigenvektoren (ε_1, ε_2, ε_3) entsprechen, welche die Richtung der Diffusion beschreiben [134]. Der Eigenvektor ε_1 ist definitionsgemäß der mit dem höchsten Eigenwert (λ_1) und beschreibt die Hauptrichtung der Diffusion und damit den mutmaßlichen Faserverlauf [127, 135]. Allerdings lässt sich nicht zurückverfolgen, ob mehrere kreuzende Axone an der durchschnittlichen Diffusionsrichtung in einem Voxel beteiligt sind [127].

Die Informationen des Diffusionstensors lassen sich zu Skalaren kondensieren, deren Interpretation einfacher ist als die einer 3 x 3 Matrix. Ein solcher Skalar ist die Fraktionelle Anisotropie (FA), ein Maß für die Gerichtetheit der Diffusion. Sie gibt an, wie groß das Verhältnis der Diffusion in Hauptdiffusionsrichtung zur Diffusion in die anderen Ortsrichtungen ist [14]. Die FA lässt sich durch folgende Formel berechnen [16]:

$$\mathrm{FA} = \sqrt{\frac{3}{2}} \times \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{{\lambda_1}^2 + {\lambda_2}^2 + {\lambda_3}^2}}$$

($\bar{\lambda}$ = arithmetisches Mittel von λ_1, λ_2 und λ_3)

Es handelt sich um einen zwischen 0 und 1 gemittelten Wert, wobei eine hohe FA für eine starke Gerichtetheit steht [26]. Eine FA von 0 entspräche einer vollständig isotropen Diffusion, die in alle Richtungen gleich verläuft, wie es in der grauen Substanz annähernd der Fall ist, während in der WS hohe FA-Werte erwartet werden würden [9].

Die FA wird häufig zur Beurteilung der mikrostrukturellen Beschaffenheit der WS herangezogen [9]. Je höher die FA in der WS ist, umso mehr verläuft die Diffusion von ^{1}H-

Atomen in Richtung des vermuteten Faserverlauf des Axons und nicht orthogonal dazu [53]. Eine erniedrigte FA, welche durch eine erhöhte Diffusion über die Axonmembran und Myelinscheiden hinweg zustande kommt, deutet also auf eine mikrostrukturelle Schädigung der WS hin [53].

Des Weiteren sind die mittlere Diffusivität (MD) sowie die radiale (RD) und axiale Diffusivität (AD) erwähnenswerte Maße, die an dieser Stelle kurz umrissen werden sollen.
Die MD ist der Mittelwert aller Eigenwerte und stellt ein Maß für die Diffusion ungeachtet der Gerichtetheit der Diffusion dar [26].

$$MD = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$$

Die RD errechnet sich als Mittelwert der beiden kleineren Eigenwerte (λ_2 und λ_3) und beschreibt die Diffusion orthogonal zu Hauptrichtung, während die AD dem größten Eigenwert entspricht und damit die Hauptrichtung der Diffusion angibt [127].

$$RD = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2}$$

$$AD = \lambda_1$$

Diese Maße werden in der Literatur ebenfalls zur Interpretation der WS herangezogen. Die vorliegende Arbeit bezieht sich jedoch hauptsächlich auf die FA, da diese am häufigsten für die Beurteilung der Integrität der WS verwendet wird [9, 127].

1.3 Krankheitsbild der bipolaren Störung

Laut der fünften Auflage des *Diagnostischen und statistischen Manuals Psychischer Störungen* (DSM), einem von der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft herausgegebenem Klassifikationssystem psychischer Erkrankungen, zeichnet sich die BD durch das Vorliegen mindestens einer manischen beziehungsweise hypomanischen Episode aus [4]. Eine manische Episode ist dabei als ein umschriebener Zeitraum von mindestens einer Woche definiert, in dem eine dauerhaft gehobene, expansive oder reizbare Stimmung sowie eine Zunahme der Energie oder zielgerichteter Aktivitäten vorliegt. Zudem muss eine deutliche Beeinträchtigung der Arbeitsleistung oder sozialen Aktivitäten bemerkbar sein [4].

Obwohl auch depressive Episoden bei der BD-I häufig sind, ist für die Diagnosestellung lediglich das Vorliegen einer manischen Episode erforderlich [178]. Die BD-II ist hingegen durch das Vorliegen von mindestens einer hypomanischen sowie einer depressiven Episode gekennzeichnet [4]. Eine Hypomanie grenzt sich dabei von der Manie in dem Punkt ab, dass die deutliche Beeinträchtigung der Arbeitsleistung oder sozialen Aktivität nicht gegeben ist [4]. Während das Geschlechterverhältnis bei der BD-I ausgewogen ist, sind von der BD-II mehr Frauen als Männer betroffen [76].

Zwischen dem Beginn der Erkrankung und der korrekten Diagnosestellung vergeht oft viel Zeit. Dagani et al. (2017) zeigten in einer Metaanalyse, dass zwischen klinischer Erstmanifestation und Erstbehandlung der BD im Durchschnitt um die sechs Jahre vergehen [45]. Ein Erklärungsansatz für diese lange Zeitspanne ist, dass die Erkrankung häufig mit einer depressiven Episode beginnt und daher oft initial als unipolare Depression („major depression episode“, MDE) fehldiagnostiziert wird [29]. Laut einer Metaanalyse von Kessing et al. (2017) beträgt die Konversionsrate der Diagnose einer MDE zu einer BD 3.9% innerhalb des ersten Jahres und 12.9% nach zehn Jahren [93].

Die BD verläuft episodisch, wobei sich der Verlauf interindividuell sehr heterogen darstellt [118]. In der Regel verbringen die Betroffenen wesentlich mehr Zeit im depressiven Zustand als im manischem, was zum einen an der höheren Frequenz, zum anderen an der längeren Dauer depressiver Episoden liegt [57]. Die Rezidivraten nach teilweiser oder vollständiger Remission sind hoch. Kessing et al. (2018) gaben in ihrer Metaanalyse an, dass 35% der Betroffenen innerhalb eines Jahres und 59% innerhalb von zwei Jahren nach erstmaligem Auftreten einer Manie eine erneute Episode erlitten [92]. Eine besondere Verlaufsform der Erkrankung stellt das sogenannte Rapid Cycling dar. Diese beschreibt das Vorliegen von mindestens vier affektiven Episoden (manische, hypomanische, depressive oder gemischte Episode) innerhalb eines Zeitraumes von zwölf Monaten [58]. Rapid Cycling ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf, sowie einem schlechteren Ansprechen auf pharmakologische Behandlung assoziiert [34, 58].

Die BD geht oft mit anderen psychischen Erkrankungen einher. In 95% der Fälle liegen psychiatrische Komorbiditäten vor, wobei Angststörungen – von denen BD-Erkrankte in 70-90% der Fälle betroffen sind – die häufigste Gruppe darstellen [40, 122]. Aber auch Substanzmissbrauch (56%), Persönlichkeitsstörungen (36%) und ADHS (10-20%) liegen oft komorbid vor [40].

1.3.1 Neurobiologie der bipolaren Störung

Die Neurobiologie der BD lässt sich als ein Zusammenspiel struktureller und funktioneller Komponenten beschreiben, wobei weitere Faktoren wie genetische Prädisposition, Coping-Mechanismen sowie Hormon- und Neurotransmittersysteme eine Rolle spielen [18, 101]. Escelsior et al. (2024) zeigten charakteristische Veränderungen der T-Lymphozyten bei BD-Erkrankten, was auf immunologische Prozesse bei der Erkrankung hindeutet [50]. Auch neuroinflammatorische Prozesse und aktivierte Mikroglia scheinen von Bedeutung zu sein und könnten die Progression der Erkrankung mitvermitteln [136, 142]. Wenngleich nach wie vor eine inkonsistente Forschungslage bezüglich der Rolle verschiedener Entzündungsmarker bei BD vorliegt, scheinen bestimmte Marker wie CRP, IL-1 RA, IL-6 und TNF-α mit kognitiven Einschränkungen der Erkrankung assoziiert zu sein [3].

Auch die Beschaffenheit der Hirnsubstanz, sowohl der grauen Substanz als auch der WS, spielt in der Pathophysiologie der BD eine zentrale Rolle [109]. Bellani et al. (2016) postulierten die Hypothese, dass die BD eine Störung der neuronalen Konnektivität sei, da DTI-Studien bei BD-Erkrankten konsistent Veränderungen der präfrontal-limbischen Konnektivität zeigten [22]. So liegt vermutlich eine gestörte Regulation limbischer Areale durch präfrontale Regionen vor, was zu emotionaler Hyperreaktivität und Instabilität führen könnte [22]. In der Tat zeigten histologische Studien, dass die BD mit einer Herabregulation von Genen und Transkriptionsfaktoren assoziiert ist, welche zentral für die Myelinisierung von Axonen und die neuronale Konnektivität sind [169].

DTI-Studien, die die veränderte Mikrostruktur der WS bei BD-Erkrankten untersucht haben, wiesen zumeist entweder auf eine erniedrigte FA im Vergleich zu HC oder auf keine signifikanten Unterschiede hin [22]. Die uneinheitlichen Studienergebnisse könnten durch Limitationen der Datenakquise sowie heterogene klinische Ausprägungsgrade der untersuchten BD-Erkrankten (z.B. Schwere der Symptomatik und Krankheitsdauer) erklärbar sein [23, 78]. Nichtsdestotrotz zeigten sich in bestimmten Hirnarealen replizierbare Befunde. Am häufigsten wurden erniedrigte FA-Werte bei BD-Erkrankten in WS-Trakten präfrontaler Areale, des anterioren Cingulums, des Corpus callosum (CC) und limbisch-striataler Areale gefunden [13, 22, 25, 185]. So führten Wang et al. (2008a) eine DTI-Untersuchung des anterioren Cingulums bei BD-Erkrankten durch und fanden erniedrigte FA-Werte im Vergleich zur Gruppe der HC [184]. Das anteriore Cingulum ist ein Nervenfasertrakt innerhalb des Gyrus cingulus und stellt

eine Verbindung zwischen dem anterioren cingulären Cortex und dem orbitofrontalen Cortex dar [184].

Ebenso zeigten Wang et al. (2008b) erniedrigte FA-Werte im Bereich des CC bei BD-Erkrankten [185]. Auch wenn die zugrundeliegenden Mechanismen nicht hinreichend geklärt sind, scheint das CC eine besonders tragende Rolle in der Pathophysiologie der BD zu haben [21]. Das CC stellt den größten WS-Trakt dar, der die beiden Großhirnhemisphären miteinander verbindet und emotionale, kognitive, sensomotorische und kontextverarbeitende Funktionen integriert, welche bei BD-Erkrankten beeinträchtigt sind [31, 77, 194]. Favre et al. (2019) fanden in einer Megaanalyse signifikant erniedrigte FA-Werte bei BD-Erkrankten in 29 Hirnarealen, wobei die größten Effekte für das CC und das Cingulum gefunden wurden [52]. Konsistent dazu waren die Ergebnisse einer Metaanalyse von Wise et al. (2016), die erniedrigte FA-Werte im Genu des CC bei BD-Erkrankten fanden, sowohl im Vergleich zu der Gruppe der HC als auch zu Teilnehmenden mit MDE [189]. Lee et al. (2022) untersuchten die WS bei BD-Erkrankten mit und ohne psychotische Symptome [100]. Insbesondere im Bereich des CC zeigten beide Gruppen erniedrigte FA-Werte, wobei sich bei der Gruppe der BD-Erkrankten mit psychotischen Symptomen in weitläufigeren Bereichen des CC Auffälligkeiten zeigten [100]. Die Autorinnen und Autoren leiteten hiervon die These ab, dass weitreichende Beschädigungen der WS im CC mit einer ausgeprägtere Krankheitsschwere der BD assoziiert sein könnten [100]. Im Gegensatz dazu fanden Brown et al. (2021), welche ebenfalls BD-Erkrankte mit und ohne psychotische Symptome untersuchten, keine signifikanten Unterschiede der FA-Werte innerhalb des CC im Vergleich der Subgruppen der BD-Erkrankten untereinander, wenngleich zur Gruppe der HC [32].

Diese inkonsistenten Ergebnisse machen eine genauere Betrachtung dieses Areals bei DTI-Untersuchungen an BD-Erkrankten notwendig. Es ist anzunehmen, dass eine abnormale interhemisphärische Konnektivität im Sinne einer geschädigten WS im Bereich des CC einen Marker der BD darstellt und möglicherweise die kognitiven und emotionalen Defizite der Erkrankung mitbegründet [21, 85].

1.3.2 Behandlung der bipolaren Störung

Bei der Behandlung der BD gibt es drei grundsätzliche Behandlungsziele: Die Akutbehandlung der bipolaren Manie, die Akutbehandlung der bipolaren Depression und die Phasenprophylaxe [33]. Die primären Behandlungsmodalitäten, die dabei zur Verfügung stehen, sind

Pharmakotherapie sowie Psychotherapie, Modifikation des Lebensstils und insbesondere im Falle von therapierefraktärer bipolarer Depression auch Elektrokonvulsionstherapie [10, 117]. Im Folgenden wird die Pharmakotherapie anhand der primären Behandlungsziele genauer beleuchtet.

In der Akutintervention der bipolaren Manie empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie zehn Psychopharmaka gleichrangig: Sieben Antipsychotika, darunter Haloperidol, Olanzapin und Quetiapin, zwei Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproat) und Lithium. Dabei ist keines dieser Medikamente für die Behandlung einer akuten Manie den anderen grundsätzlich vorzuziehen und die Wahl sollte anhand des individuellen Profils der Patientin oder des Patienten getroffen werden [33].

Bei der Akutbehandlung der bipolaren Depression gibt die S3-Leitlinie nur Quetiapin eine A-Empfehlung. B-Empfehlungen gelten für einige Antikonvulsiva, zwei Antidepressiva sowie das atypische Antipsychotikum Lurasidon [33]. Der Einsatz von Antidepressiva bei bipolarer Depression wird jedoch kontrovers diskutiert [49]. Grund hierfür ist das erhöhte Risiko, dass bei Erkrankten eine depressive Episode in eine manische umschlägt, ein Phänomen, welches in der Fachliteratur auch als „treatment-emergent mania“ (TEM) bezeichnet wird [60, 63]. Fornaro et al. (2018) fassten in einer Metaanalyse die Ergebnisse mehrerer retrospektiver Studien zusammen und berichteten eine TEM-Rate unter Antidepressiva-Einnahme von 30.9% bei BD-Erkrankten [56]. Die Wahrscheinlichkeit einer TEM war bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium am geringsten. Die Internationale Gesellschaft für Bipolare Störung empfahl 2013 ebenfalls die Gabe von Antidepressiva bei BD-I nur in Kombination mit stimmungsstabilisierenden Medikamenten wie Lithium [129].

In der Phasenprophylaxe affektiver Episoden stellt Lithium den Goldstandard dar [176, 180]. Bohlken et al. (2021) untersuchten in einer retrospektiven Studie die Monotherapie von BD mit Lithium, Quetiapin, Venlafaxin, Valproat, Citalopram und Olanazapin und fanden heraus, dass der Behandlungsmisserfolg unter Einnahme von Lithium signifikant geringer war als bei allen anderen untersuchten Wirkstoffen [27]. In der Behandlung manischer Episoden wird Lithium bereits seit den 40er Jahren verwendet. John Cade veröffentlichte im Jahre 1949 erstmals einen Artikel über die Anwendung von Lithium gegen eine akute manische Episode [35]. Trotzdem wurde Lithium erst 22 Jahre später in den USA für die Behandlung der BD offiziell zugelassen und etablierte sich im Laufe der Zeit als Goldstandard in der Behandlung manischer Phasen sowie der Erhaltungstherapie [59]. Unter den stimmungsstabilisierenden Medikamenten weist

Lithium den größten Effekt in der Abnahme suizidalen Verhaltens auf [146]. Die genaue Wirkweise von Lithium ist bis heute nicht geklärt. Molekulare Ansatzpunkte des Medikamentes sind nur wenige bekannt. Dazu zählen die Glykogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) sowie eine Gruppe strukturell verwandter Phosphomonoesterasen und die Phosphoglucomutase [157]. Der inhibitorische Effekt von Lithium auf die GSK-3 wurde bereits 1996 in zwei unabhängigen Studien gezeigt [95, 160]. Die GSK-3 spielt eine zentrale Rolle bei vielen zellulären Signalwegen, reguliert apoptotische Mechanismen sowie zahlreiche Transkriptionsfaktoren und beeinflusst die neuronale Plastizität [68]. Ihre Herabregulation durch Lithium scheint für dessen therapeutischen Effekt mitverantwortlich zu sein und den neuroprotektiven Faktor des Medikaments mitzuvermitteln, da die positiven klinischen Auswirkungen von Lithium durch eine reduzierte Aktivität der GSK-3 repliziert werden konnten [24, 59, 71, 139, 157]. Des Weiteren hat Lithium immunmodulierende und antivirale Wirkungen und kann inflammatorische Prozesse, welche eine Rolle in der Pathophysiologie der BD spielen, abmildern [136, 147]. Der immunmodulierende Effekt von Lithium beruht vermutlich auf der Abschwächung der endokrinen Komponente der BD, vorranging durch die Herabregulation der Akute-Phase-Reaktion, proinflammatorischer Zytokine und der bei BD übererregten Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse [147]. Zudem erhöht Lithium, wie auch Valproat, den Spiegel des neuroprotektiven Proteins bcl-2, welches Zellapoptose verhindert und Membranintegrität stabilisiert [30].

Aufgrund seiner enormen Relevanz in der Behandlung der BD sind die Auswirkungen von Lithium auf die Struktur der WS die am besten beschriebenen Medikationseffekte bei BD-Erkrankten. Im Folgenden sollen diese näher dargelegt werden.

1.3.3 Effekte der Medikation auf die WS

Studien, die bildgebende Verfahren verwenden, erlauben Rückschlüsse über neuroanatomische Abweichungen bei BD-Erkrankten. Die große Mehrheit der BD-Erkrankten, welche im Rahmen solcher Studien bislang untersucht wurden, wurden zum Untersuchungszeitpunkt oder im Vorfeld mit stimmungsstabilisierenden Medikamenten behandelt [70]. Diese Medikation stellt eine potenzielle Störvariable dar, da die Substanzen, die zur Behandlung der BD Anwendung finden, nachgewiesenermaßen neurobiologische Auswirkungen haben und Bildgebungsbefunde möglicherweise teilweise oder sogar gänzlich durch diese zustande kommen könnten [70]. Idealerweise würden bildgebende Untersuchungen an BD-Erkrankten vor Einnahme jeglicher psychotropen Medikation und dann im Verlauf nach Einnahmebeginn

durchgeführt werden. Jedoch stellt es sich aus mehreren Gründen schwierig dar, Studienteilnehmende ohne medikamentöse Vorbehandlung zu finden [115].

Zunächst erschwert der typische Krankheitsverlauf die Rekrutierung medikamentös nicht vortherapierter BD-Erkrankter. Die BD manifestiert sich oftmals zuerst als depressive Episode und Erkrankte wurden häufig bereits dahingehend vorbehandelt [70]. Studien, die medikamentennaive BD-Erkrankte untersuchen, weisen oft nur eine kleine Stichprobe vor, wie beispielsweise die von Anand et al. (2009), welche lediglich elf medikamentös unbehandelte BD-Erkrankte untersuchte [5].

Ein möglicher Ansatz, um Veränderungen der WS bei BD-Erkrankten fernab von Einflüssen eingenommener Medikamente zu untersuchen, ist, die eingenommene Medikation der Studienteilnehmenden für eine bestimmte Zeitspanne vor Studiendurchführung auszusetzten. Jedoch würde diese Auswaschperiode bei Substanzen mit langer Halbwertszeit zum Teil mehrere Monate beanspruchen und bärge das Risiko, lediglich eine nicht-repräsentative Subpopulation einzuschließen, da BD-Erkrankte, welche aufgrund der Schwere ihrer Symptomatik ein Absetzen der Medikation nicht tolerieren, aus der Untersuchung herausfallen würden. So würden möglicherweise nur solche Betroffene eingeschlossen werden, die schwächere klinische Ausprägungsgrade – und damit möglicherweise auch geringfügigere neurobiologische Veränderungen – aufweisen [133]. Ähnlich verhält es sich mit BD-Erkrankten, welche noch keinerlei medikamentöse Vorbehandlung erfahren haben; auch hier ist davon auszugehen, dass eine geringere Krankheitsschwere vorliegt und neurobiologische Korrelate der Erkrankung schwächer ausgeprägt sein könnten [133]. Zudem ist es forschungsethisch nicht tragbar, Betroffenen über längere Zeiträume ihre Medikation zu wissenschaftlichen Zwecken vorzuenthalten.

Ein weiterer Aspekt ist, dass psychotrope Substanzen selbst nach einer längeren Auswaschzeit anhaltende strukturelle und funktionelle Auswirkungen haben könnten, welche die Befunde einer bildgebenden Untersuchung verfälschen könnten. Aufgrund dieser zahlreichen Herausforderungen haben die meisten Studien in der Vergangenheit BD-Erkrankte ungeachtet ihres Medikationsstatus eingeschlossen [70].

Bei der Betrachtung der Studien, die den Effekt der Medikation von BD-Erkrankten auf die WS untersucht haben, zeigten sich bislang inkonsistente Ergebnisse. Häufig fanden sich keine signifikanten Effekte der Medikation auf die WS [41, 51, 52, 64, 80, 90, 98, 108, 116, 163,

186]. So zeigten beispielsweise Chaddock et al. (2009) erniedrigte FA-Werte im CC sowie dem inferioren und superioren Faszikulus longitudinalis bei BD-Erkrankten im Vergleich zur HC-Gruppe, jedoch keine signifikanten Unterscheidungen der Ergebnisse zwischen medikamentös unbehandelten und behandelten Teilnehmenden [41]. Sussmann et al. (2009) fanden ebenso keine signifikanten Assoziationen zwischen der Einnahme verschiedener Wirkstoffe und der FA, wenngleich im Falle von Lithium eine nicht-signifikante positiver Korrelation gefunden wurde (p = .082) [163]. Auch in einer Megaanalyse von Koshiyama et al. (2020) an insgesamt 2937 Teilnehmenden (davon n = 211 BD-Erkrankte) stellten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen verschiedenen DTI-Maßen und Lithiumdosis, Chlorpromazin- oder Imipramin-Äquivalenzdosis dar [98]. Interessanterweise zeigte eine von Benedetti et al. (2011) durchgeführte Studie sogar eine signifikant erniedrigte FA bei mit Lithium behandelten BD-Erkrankten im Vergleich zu HC, nicht aber bei Lithium-naiven BD-Erkrankten. Die Autorinnen und Autoren gaben als mögliche Erklärungsansätze neben einer toxischen Wirkung von Lithium auch Fehler 2. Art aufgrund insuffizienter Power der Stichprobe, oder eine höhere Krankheitsschwere der mit Lithium behandelten BD-Erkrankten an [25]. Manelis et al. (2021) fanden erniedrigte FA-Werte bei Erkrankten der BD-II im Vergleich zu den Gruppen der HC und MDE-Erkrankten und bezogen im Rahmen Ihrer Studie auch die Medikation der Teilnehmenden mit ein, wobei keine Effekte der psychotropen Medikation gefunden wurden. Jedoch wurde lediglich die Gesamtmedikation der Teilnehmenden untersucht und keiner der Teilnehmenden nahm Lithium ein [112]. Diese Ergebnisse sind wenig überraschend, wenn man davon ausgeht, dass die Veränderungen der WS durch die Erkrankung selbst und nicht die eingenommene Medikation der Betroffenen ausgelöst werden.

Jedoch wurden bereits auch positive Auswirkungen eingenommener Medikamente auf die WS bei BD beschrieben. Am häufigsten handelte es sich dabei um normalisierende Effekte von Lithium auf die WS [36, 51, 52, 64, 70, 80, 90, 108]. In einer von Kafantaris et al. (2017) durchgeführten Studie wurden DTI-Aufnahmen von 18 Lithium-unbehandelten BD-Erkrankten durchgeführt. Elf der Studienteilnehmenden nahmen anschließend vier Wochen lang Lithium ein, bevor eine erneute DTI-Untersuchung durchgeführt wurde [90]. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte FA im linken Gyrus cinguli bei den Teilnehmenden, die Lithium eingenommen hatten, nicht jedoch bei den unbehandelten Teilnehmenden [90]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Macritchie et al. (2010), die 28 euthyme BD-Erkrankte untersuchten, von denen 16 zum Zeitpunkt der Untersuchung Lithium einnahmen [108]. In der Subgruppe der Teilnehmenden, die kein Lithium einnahmen, war die FA im Vergleich zur

lithiumbehandelten Subgruppe erniedrigt [108]. Hu et al. (2020) stellten in einer Metaanalyse heraus, dass Studien mit einer höheren Anzahl an Teilnehmenden, die mit Lithium oder Antipsychotika behandelt wurden, weniger ausgeprägte Veränderungen der WS bei BD-Erkrankten im Bereich des CC, Corpus striatum und des linken Faszikulus arcuatus berichteten [80]. Auch Espanhol et al. (2022) berichteten in einem Review, dass elf der 13 betrachteten DTI-Studien signifikant positive Effekte von Lithium auf die WS aufwiesen [51]. Canales-Rodríguez et al. (2023) fanden erniedrigte FA-Werte bei BD-Erkrankten im Vergleich zu der HC-Gruppe, unter anderem im Bereich des CC [36]. Lithiumeinnahme war mit weniger Schäden der Mikrostruktur der WS assoziiert, wobei die Cluster unter anderem im Bereich des Thalamus, des Hirnstammes und des superioren longitudinalen Faszikulus lagen [36]. Gildengers et al. (2015) zeigten zudem eine positive Assoziation zwischen längerer Einnahmedauer von Lithium und höheren FA-Werten [64].

Trotz dieser ersten Ergebnisse ist die Datenlage in Bezug auf die Auswirkungen von Medikamenten auf die WS bei BD-Erkrankten uneindeutig. Weitere Studien, die dies als zentrale Fragestellung untersuchen, sind daher notwendig, um ein möglichst vollständiges Bild der neurobiologischen Korrelate und möglicher Pathomechanismen der Erkrankung zu erhalten.

1.4 Zusammenfassung und Hypothesen

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Einnahme psychopharmakologischer Substanzen einen wichtigen potenziellen Störfaktor in der Untersuchung von BD-Erkrankten darstellt, dessen Effekt es gezielt zu untersuchen gilt. Aufgrund der Schwere der Symptomatik bildet die pharmakologische Einstellung der Betroffenen eine zentrale Säule in der Behandlung der BD, weshalb Studienteilnehmende zum Zeitpunkt der Untersuchung meist ein oder mehrere Medikamente gleichzeitig einnehmen. Da diese Wirkstoffe neurobiologische Auswirkungen haben könnten, die möglicherweise gewünschte stimmungsstabilisierende Effekte zur Folge haben, ist es möglich, dass neuroanatomische Befunde durch die Einnahme dieser Substanzen verfälscht werden. Lithium – als Goldstandard in der Phasenprophylaxe der BD – ist hierbei von besonderem Interesse und wies in mehreren Studien positive Auswirkungen auf die WS bei BD-Erkrankten auf.

Bei den bisherigen Studien, die die Effekte der Medikation von BD-Erkrankten untersucht haben, handelte es sich mehrheitlich um Querschnittsstudien mit kleinen Stichproben oder post-

hoc Analysen [70, 72]. Untersuchungen, die gezielt die Effekte der Medikation der Teilnehmenden beleuchten, sind daher essenziell, um die bisherigen DTI-Befunde richtig zu interpretieren und mit Daten von gesunden Teilnehmenden in Bezug zu setzen.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, zu untersuchen, ob Unterschiede in der mikrostrukturellen Beschaffenheit der WS zwischen HC und BD-Erkrankten durch die Einnahme von Medikamenten beeinflusst werden, wobei die wichtigsten Wirkstoffgruppen (Lithium, Antidepressiva, Antipsychotika, Antikonvulsiva) untersucht werden sollen. Ausgehend von der bisherigen Studienlage soll in einem ersten Schritt untersucht werden, ob sich die mikrostrukturelle Beschaffenheit der WS zwischen HC und BD-Erkrankten unterscheidet. Da die Literatur mehrheitlich eine geschädigte Mikrostruktur der WS bei BD-Erkrankten im Vergleich zu HC beschreibt, wobei das CC hierbei besonders beeinträchtigt zu sein scheint, wird folgende erste Hypothese postuliert:

> **Hypothese 1a.** BD-Erkrankte weisen eine erniedrigte FA im Vergleich zur Gruppe der HC auf, unter anderem im Bereich des CC.

Im Falle von signifikanten Ergebnissen gilt es anschließend, die eingenommene Medikation der untersuchten BD-Erkrankten als potenzielle Störvariable auszuschließen. Sollten die Unterschiede auch bei Untersuchung lediglich der Teilnehmenden, die eine bestimmte Wirkstoffgruppe nicht einnehmen, bestehen bleiben, könnte dieser Wirkstoff als möglicher Störfaktor ausgeschlossen werden. Daraus ergibt sich folgende Hypothese:

> **Hypothese 1b**. Die Unterschiede bleiben auch nach Ausschluss der BD-Erkrankten, die ein oder mehrere Medikamente der häufigsten Wirkstoffgruppen (Lithium, Antidepressiva, Antipsychotika, Antikonvulsiva) einnehmen, bestehen.

Darüber hinaus deutet die bisherige Studienlage auf normalisierende Effekte einiger Substanzen hin. Daher soll auch betrachtet werden, ob die Einnahme bestimmter Substanzklassen zu einer verbesserten Mikrostruktur der WS bei BD-Erkrankten führt. Zu diesem Zweck ist ein Vergleich der BD-Erkrankten untereinander sinnvoll. Wenngleich für Lithium bereits Ergebnisse für einen positiven Effekt bestehen, fehlt es bei den anderen Wirkstoffgruppen noch an konsistenten Befunden. Aufgrund des erfolgreichen Einsatzes dieser Substanzen in der Behandlung der BD wird dennoch ein positiver Effekt einer dieser Wirkstoffe erwartet:

Hypothese 2. BD-Erkrankte, die eine oder mehrere Substanzen der häufigsten Wirkstoffgruppen einnehmen, zeigen eine erhöhte FA im Vergleich zu BD-Erkrankten, die keine Medikamente der entsprechenden Wirkstoffgruppen einnehmen.

Da Lithium sowohl in der Behandlung der BD eine vorherrschende Bedeutung innehat als auch in der bisherigen Literatur am häufigsten in Zusammenhang mit positiven Veränderungen der Mikrostruktur der WS gebracht wurde, soll eine genauere Betrachtung der Auswirkung dieser Substanz erfolgen. Dabei soll ein möglicher Zusammenhang zwischen der Mikrostruktur der WS und der eingenommenen Dosis sowie der Einnahmedauer untersucht werden. Da es in der bisherigen Studienlage vereinzelt Hinweise auf einen positiven Zusammenhang zwischen Einnahmedauer und -dosis von Lithium und DTI-Maßen gibt, leiten sich folgende Hypothesen ab:

Hypothese 3a. Es besteht eine positive Assoziation zwischen Lithiumeinnahmedosis und FA bei BD-Erkrankten.

Hypothese 3b. Es besteht eine positive Assoziation zwischen Lithiumeinnahmedauer und FA bei BD-Erkrankten.

2 Methode

2.1 Hintergrund der Studie

Grundlage der vorliegenden Studie bilden die Daten, die im Rahmen der Studie „Analyse der Neurobiologie im Verlauf Affektive Störungen – die Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Study“ (MACS) erhoben wurden. Diese Studie ist ein Teilprojekt des Forschungsvorhabens der DFG-Forschergruppe 2107 an dem auch das Institut für Translationale Psychiatrie des Universitätsklinikums Münster beteiligt ist. Das gesamte Forschungsvorhaben des FOR 2107 Konsortiums wurde bereits ausführlich beschrieben [94]. Das Forschungsvorhaben wurde von der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg (AZ: Studie 07/2014) sowie der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Universität Münster (AZ: 2014-422-b-S) bewilligt (s. Anhang 29 und 30). Das Votum entspricht den gängigen ethischen Richtlinien der 1964 verabschiedeten Deklaration von Helsinki.

2.1.1 Studienablauf

Im Folgenden werden die Rekrutierung der Teilnehmer und die Durchführung der zugrundeliegenden Studie beschrieben.

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und unter Erhalt einer Aufwandsentschädigung. Interessentinnen und Interessenten wurden über Inserate in lokalen Zeitungen oder über Aushänge an verschiedenen Plätzen des öffentlichen Lebens in Münster beziehungsweise Marburg und Umgebung (s. Anhang 19) auf die Studie aufmerksam gemacht, um eine möglichst heterogene Gruppe an Teilnehmenden zu erreichen. Bei Interesse konnten sich potenzielle Teilnehmende über eine angegebene Telefonnummer oder E-Mail-Adresse melden und ihre Kontaktdaten hinterlassen. In einem Telefongespräch wurden Inhalt und Ablauf der Studie näher erläutert und Ein- und Ausschlusskriterien sowie soziodemographische Daten wie Alter, Geschlecht und Nationalität anhand eines Screeningfragebogens (s. Anhang 20) erfasst. Dieses Gespräch umfasste in der Regel einen zeitlichen Umfang von 20-30 Minuten.
Des Weiteren wurden stationäre Patientinnen und Patienten in psychiatrischen Kliniken nach Rücksprache mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten rekrutiert. In diesem Fall erfolgte die Erläuterung von Ablauf und Inhalt der Studie sowie die Durchführung des Screeningfragebogens im persönlichen Gespräch mit Mitarbeitenden der Studie. Ließen sich anhand dieses ersten Gesprächs keine Gründe für einen Ausschluss feststellen, wurden die

weiteren Termine mit den Teilnehmenden vereinbart und die Einwilligungserklärungen (s. Anhang 21 und 22) am ersten Termin unterschrieben.

Die Studienteilnahme umfasste strukturelle sowie funktionelle MRT-Messungen, neuropsychologische Testungen, die Entnahme von Biomaterialien (Urin, Blut, Speichel, Haare) sowie ein Fragebogenpaket, welches von den Teilnehmenden zuhause ausgefüllt wurde. Die Stuhlprobe, die ebenfalls im Rahmen der Biomaterialien erhoben wurde, wurde von den Teilnehmenden zuhause selbst entnommen. Außerdem wurden das strukturierte klinische Interview nach DSM-IV (SKID-IV) [190] zur Feststellung aktueller oder früherer psychiatrischer Erkrankungen sowie weitere klinische Interviews durchgeführt. In diesem Rahmen fand auch die Erhebung der aktuellen Medikation statt (s. Anhang 23). Die klinischen Fragebögen wurden von geschulten Mitarbeitenden durchgeführt. Der zeitliche Umfang der vollständigen Studienteilnahme belief sich auf ungefähr sieben Stunden.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die hier untersuchte Stichprobe setzte sich zusammen aus BD-Erkrankten und HC. Zu den Einschlusskriterien zählten neben einem Alter zwischen 18 und 65 Jahren eine gute körperliche Verfassung, europäisch-kaukasische Abstammung und gute Deutschkenntnisse sowie ein IQ von mindestens 80. Bei dem IQ-Wert handelte es sich um den verbalen IQ, der aus dem Ergebnis des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests-B (MWT-B) [102] der Teilnehmenden errechnet wurde, welcher im Rahmen der neuropsychologischen Testungen erhoben wurde. Aktuelle oder in der Vergangenheit bestehende neurologische Vorerkrankungen wie Multiple Sklerose, Epilepsie oder Migräne mit Aura sowie kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen und andere schwere körperliche Erkrankungen (z.B. Tumorerkrankungen, schwere Schädel-Hirn-Traumata oder Bewusstseinsverlust für mehr als zehn Minuten in der Vergangenheit) stellten Ausschlussgründe dar (s. Anhang 24). Eine frühere Diagnose einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung sowie einer substanzbezogenen Abhängigkeitserkrankung (Ausnahme: Cannabis-Abhängigkeit bei Teilnehmenden mit BD) führten ebenfalls zum Ausschluss. In der Gruppe der HC durften keine aktuellen oder früheren psychiatrischen Störungen nach SKID-IV vorliegen. Auch Teilnehmende, die im Verlauf der Studienteilnahme eine mangelnde Compliance zeigten, wurden nachträglich von allen Auswertungen ausgeschlossen. Um die Sicherheit der Teilnehmenden zu gewährleisten, war die Prüfung der MRT-Tauglichkeit von besonderer Bedeutung. Dazu gehörte die Sicherstellung, dass keine

ferromagnetischen Fremdkörper vorlagen, keine Schwangerschaft bestand und die Teilnehmenden nicht unter klaustrophobischen Erkrankungen, Tinnitus oder anderen Hörschwierigkeiten litten (s. Anhang 22).

2.2 Beschreibung der finalen Stichprobe

Für die vorliegende Studie wurde der dritte Data Freeze der MACS vom 26.04.2021 mit n = 1050 HC und n = 172 BD-Erkrankten verwendet. Für eine aussagekräftige Auswertung der Daten war es essenziell, dass die DTI-Daten der Teilnehmenden in ausreichender Qualität vorlagen und keine pathologischen Variationen aufwiesen. Dies war bei 978 HC und 147 BD-Erkrankten der Fall. Aufgrund der oben bereits erwähnten Ausschlusskriterien (IQ < 80, Schädel-Hirn-Traumata, substanzbezogene Abhängigkeitserkrankungen, mangelnde Compliance) mussten nachträglich 33 HC und 12 BD-Erkrankte ausgeschlossen werden. Des Weiteren wurden 120 HC von den Auswertungen exkludiert, da sie im *Beck-Depressions-Inventar* (BDI) [19] einen Wert von über neun erreichten. Zehn weitere HC wurden aus individuellen Gründen (z.B. mehr als vier Wochen zwischen Interview- und MRT-Termin, Therapie in der Vergangenheit etc.) ausgeschlossen. Es resultierte eine Stichprobe von 815 HC und 135 BD-Erkrankten. Mittels des Pakets *MatchIt* von R (2020, Version 4.0.1) [79] wurden zu den 135 BD-Erkrankten die gleiche Anzahl an HC in Hinblick auf Alter, Geschlecht und Erhebungsstandort (Münster/Marburg) gematcht. Somit ergab sich eine finale Stichprobe von insgesamt 270 Teilnehmenden (135 HC, 135 BD-Erkrankte).

Eine Zusammenfassung soziodemographischer und klinischer Charakteristika findet sich in Tabelle 1. Zudem findet sich eine Auflistung der eingenommenen Psychopharmaka sowie der psychiatrischen Komorbiditäten der BD-Erkrankten in den Tabellen 2 und 3.

Tabelle 1: Soziodemographische und klinische Charakteristika der Stichprobe

	BD-Erkrankte *n = 135*		**HC** *n = 135*		***p*-Wert**
	M	SD	M	SD	
Soziodemographische Charakteristika					
Alter (in Jahren)	41.18	12.03	42.26	12.66	.472[a]
Geschlecht (w/m)	75/60		74/61		.903[b]
Erhebungsstandort (Marburg/Münster)	62/73		72/63		.224[b]
Bildungsjahre	14.05	2.77	14.31	2.74	.431[a]
Klinische Charakteristika					
Anzahl depressiver Episoden	7.80	7.73	-	-	-
Gesamtzeit in depressivem Zustand (in Monaten)	51.08	71.60	-	-	-
Anzahl manischer Episoden	5.99	8.25	-	-	-
Gesamtzeit in manischem Zustand (in Monaten)	18.99	36.97	-	-	-
Anzahl (teil-) stationärer Aufenthalte	3.73	3.17	-	-	-
Gesamtzeit in (teil-) stationärer Aufenthalte (in Wochen)	32.56	33.62	-	-	-
BDI-Summenscore	13.34	10.39	3.11	2.63	<.001[c]
YMRS-Summenscore	3.76	5.54	0.59	1.57	<.001[c]
Lithiumdosis in mg	1251.51	413.63	-	-	-
Lithiumeinnahmedauer in Tagen	2515.79	2874.9	-	-	-

[a]Stellt den Vergleich beider Gruppen dar. Der *p*-Wert wurde mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben bei homogenen Varianzen ermittelt.
[b]Der *p*-Wert wurde anhand des X^2-Tests ermittelt.
[c] Der *p*-Wert wurde mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben bei heterogenen Varianzen ermittelt
Abkürzungen: n = Anzahl, M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; BDI = Beck-Depressions-Inventar; YMRS = Young Mania Rating Scale

Tabelle 2: Eingenommene Medikamente innerhalb der Gruppe der BD-Erkrankten

Wirkstoffe[a]	**BD-Erkrankte** *n = 135*
Antidepressiva	56
SSRI	18
SNRI	25
NDRI	6
NaSSA	9
NaRI	1
TZA	7
MAO-I	2
Agomelatine	1
Lithium	37
Antipsychotika	64
Antikonvulsiva	44
Stimulanzien	2
Z-Substanzen	1

Die Zahlen beschreiben die Anzahl der BD-Erkrankten, die Psychopharmaka der jeweiligen Wirkstoffgruppe eingenommen haben.
[a]Doppelnennungen sind möglich.
Abkürzungen: SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; NDRI = Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer; NaSSA = Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum; NaRI = Selektiver-Noradrenalin-Wiederaufnahmehmmer; TZA = Trizyklisches Antidepressivum; MAO-I = Monoaminoxidase-Hemmer

Tabelle 3: Psychische Komorbiditäten in der Gruppe der BD-Erkrankten

Diagnose	**BD-Erkrankte** *n = 135*
Panikstörung ohne Agoraphobie	3
Panikstörung mit Agoraphobie	8
Agoraphobie ohne Panikstörung	5
Soziale Phobie	10
Spezifische Phobie	6
Zwangsstörung	10
Posttraumatische Belastungsstörung	7
Generalisierte Angststörung	2
Alkoholmissbrauch	11
Cannabismissbrauch	3
Cannabis induzierte psychotische Störung	1
Somatoforme Störungen	3
Esstörungen	9
Persönlichkeitsstörungen	2

Die Zahlen beschreiben die Anzahl der BD-Erkrankten, die komorbid an der aufgelisteten Störung erkrankt sind
Doppelnennungen sind möglich, alle Remissionsstadien enthalten
DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, NNB = nicht näher bezeichnet

2.3 Beschreibung der eingesetzten Fragebögen

2.3.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I)

Bei dem *Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV* handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen, der der Erfassung und Diagnosestellung psychischer Störungen der Ache I dient [190]. Dazu zählen unter anderem affektive, psychotische und somatoforme Störungen, Angst-, Ess- und Anpassungsstörungen sowie Störungen durch Substanzmissbrauch und -abhängigkeit. Dabei werden den Teilnehmenden standardisierte Fragen durch geschultes Personal gestellt, welche die Diagnosekriterien des DSM-IV abbilden. Für die vorliegende Arbeit war eine Diagnose einer BD zum Einschluss in die Gruppe der BD-Erkrankten notwendig, in der Gruppe der HC durften keine früheren oder aktuellen Diagnosen nach SKID-I vorliegen.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass im Frühjahr 2013 die fünfte Auflage des DSM der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft erschien [4]. Wenngleich ein Großteil der diagnostischen Kriterien der BD gleichgeblieben ist, gab es einige wesentliche Änderungen, welche im SKID-I für DSM-IV nicht abgebildet sind. So gilt die Zunahme zielgerichteter Aktivitäten beziehungsweise Energie in der aktuellen Version des DSM neben einer gehobenen, expansiven oder gereizten Stimmungslage als notwendiges Kriterium für die Diagnosestellung einer manischen oder hypomanische Episode [153]. Die im DSM-IV formulierten gemischten Episoden fallen zugunsten sogenannter „mixed specifiers“ weg und unterschwellige Formen der BD werden in neugebildeten Kategorien kodiert. Zudem ist die Diagnosestellung einer hypomanischen beziehungsweise manischen Episode auch möglich, wenn sie erstmalig unter Einnahme von Antidepressiva auftritt, vorausgesetzt sie hält nach Absetzen des Antidepressivums über dessen physiologische Wirkdauer in unveränderter Form an [153].

2.3.2 Fragebogen zur Erfassung der aktuellen Medikation

Die von den Teilnehmenden zum Studienzeitpunkt eingenommene Medikation wurde in einem Interview durch Mitarbeitende erfasst. Dabei wurden die eingenommenen Wirkstoffe, deren Dosierung sowie die Einnahmedauer in Tagen erhoben. Die erhobenen Wirkstoffe wurden zu Medikamentengruppen zusammengefasst (s. Anhang 25). Im Falle, dass Angaben über die Einnahmedauer durch die Teilnehmenden lediglich in Monaten oder Jahren gemacht werden konnten, wurde ein Umrechnungsfaktor von 365 Tagen pro angegebenes Jahr, 30 Tagen pro

angegebenen Monat und sieben Tagen pro angegebener Woche gewählt und die Anzahl der so errechneten Tage aufsummiert. In dem Falle, dass Teilnehmende lediglich eine Jahreszahl als Beginn der Einnahme nennen konnten, wurde die Anzahl der Tage ausgehend vom ersten Januar des angegebenen Jahres errechnet. Medikamentendosierungen wurden in Milligramm angegeben beziehungsweise umgerechnet. Bedarfsmedikationen wurden nicht erhoben.

2.3.3 Young-Mania-Rating-Scale (YMRS)

Zur Erfassung von Vorliegen und Schwere manischer Symptome wurde die *Young Mania Rating Scale* (YMRS) eingesetzt [195]. Der Fragebogen besteht aus elf Items, welche auf einer fünfstufigen Skala eingestuft werden (0-4). Vier der Items (5, 6, 8 und 9) werden dabei doppelt gewichtet, sodass insgesamt ein Summenscore von 60 erreicht werden kann. Typischerweise wird ein Minimalwert von 20 oder höher als Schwellenwert gesetzt [107]. In die Bewertung fließen sowohl die Selbsteinschätzung der Teilnehmenden als auch die klinischen Beobachtungen während des Interviews durch eine geschulte Person mit ein [195]. Der YMRS dient nicht zu Diagnosezwecken, sondern zur Selbsteinschätzung und Verlaufsbeobachtung der Schwere manischer Symptome. Es wurde die deutsche Version des Fragebogens verwendet (s. Anhang 26).

2.3.4 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Der BDI ist ein Fragebogen zur Erfassung des Schweregrades einer Depression bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen [19]. Er besteht aus 21 vierstufigen Items (Skala 0-3), welche nach aufsteigendem Schweregrad der Symptomatik geordnet sind. Es werden dabei Symptome in einem Zeitraum der letzten zwei Wochen erfragt. 1996 wurde der BDI revidiert, um die enthaltenen Items stärker an die Diagnosekriterien des DSM-IV anzulehnen. Angstsymptome werden nicht erfragt, affektive, kognitive sowie somatische Symptome hingegen schon [82]. Der Summenwert, welcher sich aus allen Items errechnet, wird wie folgt interpretiert: 0 - 8: keine Depression, 9 - 13: minimale Depression, 14 - 19: leichte Depression, 20 - 28: mittlere Depression und 29 - 63: schwere Depression [19].
Der BDI dient nicht zu Diagnosezwecken, sondern ausschließlich zur Einschätzung und Verlaufsbeurteilung einer depressiven Symptomatik [82]. In der vorliegenden Studie wurde die deutsche Version des Fragebogens zur Selbstbeurteilung der Teilnehmenden verwendet (s. Anhang 27) [75]. Gesunde Teilnehmende, die im BDI einen Wert von über neun erreichten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.3.5 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests (MWT-B)

Der MWT-B ist ein Test zur Erfassung der verbalen Intelligenz (s. Anhang 28) [102]. Der Test besteht dabei aus 37 Items, welche nach Schwierigkeitsgrad aufsteigend angeordnet sind. Dabei muss pro Item in einer Reihe aus vier Neologismen und einem existierenden Wort letzteres richtig identifiziert werden [102]. Die daraus errechnete Gesamtzahl richtig identifizierter Worte wird anschließend mit normierten Standards einer deutschsprachigen Stichprobe verglichen. Auf diese Weise lässt sich der verbale IQ errechnen. In der vorliegenden Studie stellte ein verbaler IQ unter 80 ein Ausschlusskriterium dar.

2.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung der DTI-Daten lief nach publizierten standardisierten Protokollen ab [120, 179]. Die DTI-Messung wurde mit einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (Marburg: Tim Trio, Siemens, Erlangen, Deutschland; Münster: Prisma, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einem GRAPPA Beschleunigungsfaktor von 2 erhoben. Während der Messung lagen die Teilnehmenden horizontal mit fixierter Kopfposition im Scanner. Es wurden 56 axiale Schichten (ohne Schichtlücken) gemessen, wobei eine Auflösung von 2.5 x 2.5 x 2.5 mm^3 gewählt wurde. Die Repetitionszeit betrug 7300 ms, die Echozeit 90 ms. Insgesamt wurden fünf nicht-diffusionsgewichtete Bilder (b = 0 s/mm^2) und 2x30 diffusionsgewichtete Bilder mit einem Gradienten von b = 1000 s/mm^2 gemessen. Die Bilder waren dabei wie folgt achsenausgerichtet: x: rechts – links, y: anterior – posterior, z: inferior – superior.
Unter Nutzung der Standardeinstellungen der Open Source Software *DTIPrep* [128] wurde die Qualitätskontrolle der Daten durchgeführt. *DTIPrep* erfasst unter anderem Bewegungs- und Strömungsartefakte. Bilder, die von solchen Artefakten betroffen waren, wurden exkludiert. War dies bei mehr als 20% der Bilder eines Teilnehmenden der Fall, wurde dieser von allen weiteren Analysen ausgeschlossen. Insgesamt lagen im Durchschnitt 64.12 Bilder je Teilnehmenden vor (SD = 1.40).

2.5 Analyse der Daten

Da die meisten Studien zur Interpretation der Unversehrtheit der WS hauptsächlich die FA heranziehen, bezieht sich die Beschreibung der Datenanalyse im Weiteren auf dieses Maß. Alle Vorverarbeitungs- und Analyseschritte wurden jedoch auch für die Maße MD, RD und AD durchgeführt.

2.5.1 Vorverarbeitung

Zur Vorverarbeitung und Analyse der Daten wurde die Software *FSL 6.0.1* (FMRIB Software Library, Version 6.0.1) [84, 156, 191] verwendet. Die diffusionsgewichteten Bilder wurden mithilfe der FSL-Funktion *eddy* [6] auf Bewegungs- und Strömungsartefakte korrigiert und die b-Vektoren entsprechend dieser Korrektur in gleichem Maße rotiert. Nach der virtuellen Entfernung des knöchernen Schädels mittels des *Brain Extraction Tools* [154] von FSL wurde bei jedem Teilnehmer das erste B0-Bild genutzt, um die weiteren Bilder deckungsgleich auszurichten. Das *DTIFIT* Werkzeug aus der *FMRIB Diffusion Toolbox* [20] wurde genutzt, um den Diffusions-Tensor zu schätzen und die Tensor-Information anschließend in besser interpretierbare FA-Werte zwischen 0 und 1 umzurechnen.

2.5.2 Statistische Datenanalyse

Analysen demographischer und klinischer Variablen wurden mit der *Software Statistical Package for the Social Sciences Version 27* (SPSS Version 27, IBM*)* durchgeführt. Um Fehler bei der Bildregistrierung sowie Partialvolumeneffekte zu korrigieren, wurden *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS) [155] genutzt. Bei Partialvolumeneffekten handelt es sich um Artefakte in der Schnittbildgebung, die entstehen, wenn ein dargestelltes Gewebe einen Voxel nicht vollständig ausfüllt, in diesem Voxel also mehrere Gewebeentitäten enthalten sind [66]. Damit ergibt sich eine Signalintensität, die aus den verschiedenen Gewebearten zusammengesetzt ist [66]. TBSS ist besonders nützlich, da sich dieses Verfahren auf die Hauptbahnen der WS konzentriert und somit eine interindividuelle Vergleichbarkeit ermöglicht und Registrierungsfehler minimiert werden [155]. Das FSL *non-linear image registration tool* aus der *FMRIB Diffusion Toolbox* wurde zur nicht-linearen Registrierung der Daten verwendet. Da es durch die Registrierung der Bilddaten oder durch unterschiedliche Hirnvolumina der Teilnehmenden zu Verschiebungsartefakten kommen kann, wurden zunächst alle FA-Bilder mittels des *FMRIB58_FA Template* auf einen normierten *Montreal Neurological Institute* (MNI) Raum von 1 x 1 x 1 mm^3 zugeschnitten. Anschließend wurde ein Skelett der WS erstellt. Durch die weniger gerichtete Diffusion innerhalb der grauen Substanz finden sich im Normalfall deutlich höhere FA-Werte in der WS. Es wurde ein Schwellenwert der FA von 0.2 gesetzt und dann über alle gemittelten Bilder der Teilnehmenden das WS-Skelett erstellt. Anschließend wurde dieses über die einzelnen FA-Bilddateien der Teilnehmenden gelegt und die höchsten FA-Werte, gewichtet für die Entfernung zum Skelett, in das WS-Skelett übertragen. Um auf statistische Signifikanz zu testen, wurde zunächst ein nichtparametrischer

Permutationstest mittels der FSL-Funktion *randomize* [188] mit 5000 Permutationen durchgeführt. Zur Bestimmung der Signifikanzschwellung wurde *Threshold-Free Cluster Enhancement* (TFCE) mit Voreinstellungen, die für TBSS-vorverarbeitete Bilder optimiert waren, verwendet. Bei diesem Verfahren werden ohne die vorherige Festlegung fester Schwellenwerte signifikante Regionen ermittelt, indem benachbarte Signale in die Berechnung jedes Voxels integriert werden. Somit können neben hohen, fokal begrenzten Effekten auch niedrigere, ausgedehntere Effekte erfasst und die Anzahl falsch-positiver Ergebnisse verringert werden [159]. Im Falle von signifikanten Ergebnissen wurden die MNI-Koordinaten der Peak Voxel und die Clustergröße mittels des FSL-Tools *cluster* extrahiert. Anatomische Bezeichnungen der in den signifikanten Clustern enthaltenen Strukturen wurden mit dem ebenfalls in *FSL* enthaltenen *atlasquery* Werkzeug basierend auf dem *JHU White-Matter Tractography Atlas* [81, 125, 181] abgeleitet. Die FSL-Funktion *fslstats* wurde verwendet, um die mittlere FA der signifikanten Cluster zu berechnen.

Im Folgenden beschränkt sich die Beschreibung der Analysen und Ergebnisse auf die FA, alle Analysen wurden jedoch auch für die MD, RD und AD durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analysen werden im Anhang (s. Anhang 3-8 sowie 13-18) berichtet. Um für den Standortunterschied zwischen Münster und Marburg sowie einen Wechsel der Körperspule am Marburger Erhebungsstandort zu korrigieren, wurden zwei Dummy-Variablen (Marburg: vor Wechsel der Spule: ja/nein; Marburg nach Wechsel der Spule: ja/nein) mit Münster als Referenzkategorie erstellt [179]. Diese Variablen sowie Alter, Geschlecht und das totale intrakranielle Volumen wurden als Kovariaten in alle Analysen mit aufgenommen. Das totale intrakranielle Volumenwurde mittels der *Computational Anatomy Toolbox* (CAT12, v933) aus den T1 Bildern ermittelt.

Zunächst wurde mittels eines gerichteten *t*-Tests die gesamte Gruppe der HC (n = 135) mit der gesamten Gruppe der BD-Erkrankten (n = 135) verglichen (**Analyse 1a**). Dabei war die FA als abhängige Variable und die Gruppenzugehörigkeit (HC vs. BD-Erkrankte) als unabhängige Variable festgelegt.

In einem zweitem Analyseschritt wurde der Effekt von verschiedenen Wirkstoffgruppen auf die FA getestet. Dafür wurden Subgruppen innerhalb der BD-Erkrankten gebildet, in denen nur Teilnehmende enthalten waren, die zum Erhebungszeitpunkt ein bestimmtes Medikament nicht einnahmen, beziehungsweise gar keine psychopharmakologische Medikation erhielten: BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium (n = 98), BD-Erkrankte ohne Einnahme von

Antidepressiva (n = 79), BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva (n = 91), BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika (n = 71), BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation (n = 22) (**Analyse 1b**). Diese Gruppen wurden dann jeweils mittels gerichteter *t*-Tests mit der Gruppe der HC (n = 135) verglichen, wobei die FA wieder als abhängige und die Gruppenzugehörigkeit als unabhängige Variable betrachtet wurde.

Zudem wurde der Einfluss der Medikation innerhalb der Gruppe der BD-Erkrankten untersucht, wofür die zuvor gebildeten Subgruppen mit ihren komplementären Subgruppen verglichen wurden: BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium (n = 98) vs. BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium (n = 37), BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva (n = 79) vs. BD-Erkrankte mit Einnahme von Antidepressiva (n = 56), BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva Einnahme (n = 91) vs. BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva (n = 44), BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika (n = 71) vs. BD-Erkrankte mit Einnahme von Antipsychotika (n = 64), BD-erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation (n = 22) vs. BD-Erkrankte mit Einnahme psychopharmakologischer Medikation (n = 113). Mittels einer einfaktoriellen Kovarianzanalyse („analysis of covariance“, ANCOVA) wurde zunächst auf Haupteffekte für die verschiedenen Medikationen getestet, wobei die Gruppenzugehörigkeit als Faktor diente. Trotz der Hypothese, dass BD-Erkrankte, die eine oder mehrere Substanzen der häufigsten Wirkstoffgruppen einnehmen, erhöhte FA-Werte im Vergleich zu denen zeigen, die keine Medikamente der entsprechenden Wirkstoffgruppen einnehmen, wurde hier zunächst ungerichtet gerechnet, da die Analysen insbesondere in Hinblick auf andere Wirkstoffklassen als Lithium explorativ waren. Im Falle von signifikanten Ergebnissen wurden gerichtete *t*-Test angeschlossen, um die Richtung des Effekts zu bestimmen (**Analyse 2a**).

Zur weiterführenden Beurteilung der Effekte wurden mittels ungerichteter *t*-Tests auf Unterschiede in klinischen Variablen zwischen den Subgruppen der BD-Erkrankten, welche signifikante Haupteffekte in Analyse 2 zeigten, getestet. Anschließend wurden die klinischen Variablen, bei denen signifikante Gruppenunterschiede gezeigt wurden, in das Modell als Kovariaten aufgenommen und die Schritte aus Analyse 2 erneut gerechnet (**Analyse 2b**). Da in Analyse 2 multiple Fragestellungen mit den gleichen Stichproben gerechnet wurden, wurden die *p*-Werte zusätzlich nach Bonferroni korrigiert. Das Bonferroni-Verfahren ist eine statistische Korrekturmethode, um den Fehler 1. Art bei multiplen Tests zu verringern. Dabei

wird das Signifikanzniveau α durch die Anzahl der Tests geteilt oder alternativ die *p*-Werte mit der Anzahl der Tests multipliziert [8]. Im Falle der vorliegenden Arbeit wurden die *p*-Werte, bei fünf durchgeführten Fragestellungen, mit dem Faktor 5 multipliziert.

Zuletzt wurden Regressionsanalysen durchgeführt, um explorativ die spezifischen Effekte von Lithium auf die FA weitergehend zu untersuchen. Dabei wurden die eingenommene Lithiumdosis sowie die Einnahmedauer als unabhängige Variablen gesetzt (**Analyse 3a und 3b)**.

3 Ergebnisse

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Analysen dargelegt werden. Da sich die vorliegende Arbeit vornehmlich auf das Maß der FA fokussiert, sollen die Ergebnisse der MD, RD und AD an dieser Stelle nur übersichtshalber erwähnt werden (für eine vollständige Auflistung dieser Ergebnisse s. Anhang 3-8 sowie Anhang 13 – 18).

3.1 Analysen 1a und 1b: Vergleich zwischen BD-Erkrankten und HC

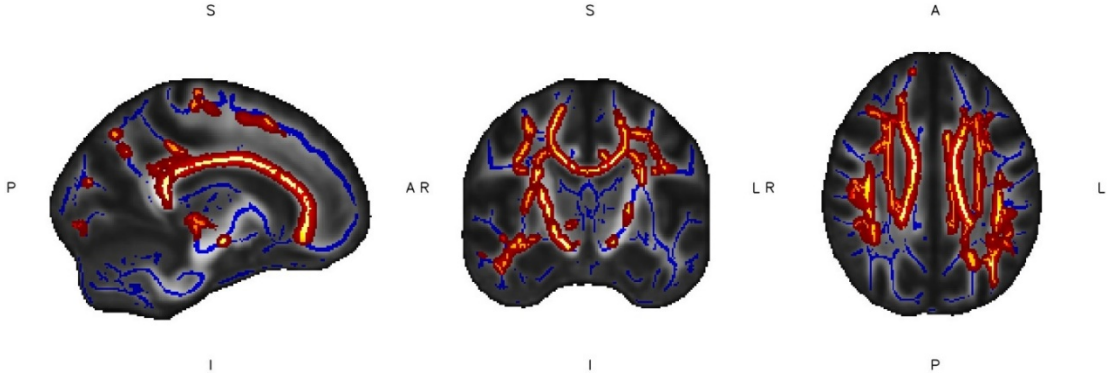
Die Ergebnisse der Analysen 1a und 1b sind in Tabellen 4 und 5 zusammengefasst. In der gesamten Gruppe der BD-Erkrankten zeigte sich eine signifikant reduzierte FA im Vergleich zu den HC ($p_{tfce\text{-}FWE}$= .001, k = 29195 Voxel in 4 Clustern, MNI-Koordinaten des Peak Voxels: x = -13, y = -12, z = 31). Diese Cluster waren in der Forceps minor des CC und den bilateralen superioren longitudinalen Fasciculi lokalisiert (s. Abbildung 1a; s. Anhang 1 und 2 für eine vollständige Auflistung der Ergebnisse und aller anatomischer Regionen, in denen die signifikanten Voxel lagen).

Bei Betrachtung der MD und RD zeigten sich signifikant höhere Werte in der Gruppe der BD-Patienten, während für AD keine signifikanten Effekte gefunden wurden (s. Anhang 3-8).

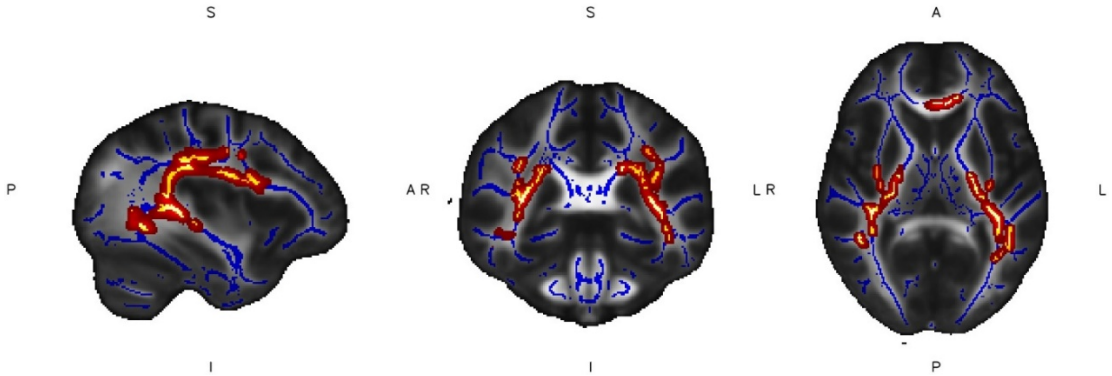
Die Gruppe der HC wiesen signifikant höhere FA-Werte auf als die Subgruppe der BD-Erkrankten ohne jegliche Einnahme psychopharmakologischer Medikation ($p_{tfce\text{-}FWE}$ = .026, k = 8466 Voxel in 10 Clustern, MNI-Koordinaten des Peak Voxels: x = -36, y = -37, z = 6). Analog zu den vorherigen Ergebnissen fanden sich diese Effekte in der Forceps minor und den bilateralen superioren longitudinalen Fasciculi sowie im linken inferioren fronto-okzipitalen Fasciculus und im linken inferioren longitudinalen Fasciculus (s. Abbildung 1b). Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der MD, RD oder AD.

Auch in allen anderen Subgruppen (BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium, BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva, BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva, BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika, s. Abbildung 1c-1f) zeigte sich eine signifikant reduzierte FA im Vergleich zur Gruppe der HC sowie signifikant erhöhte MD und RD-Werte. Bei Betrachtung der AD fanden sich lediglich signifikant erhöhte Werte bei der Gruppe der BD-Erkrankten, die keine Antikonvulsiva einnahmen im Vergleich zur Gruppe der HC.

a) Gesamtgruppe HC > Gesamtgruppe BD-Erkrankter



b) Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation



c) Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium

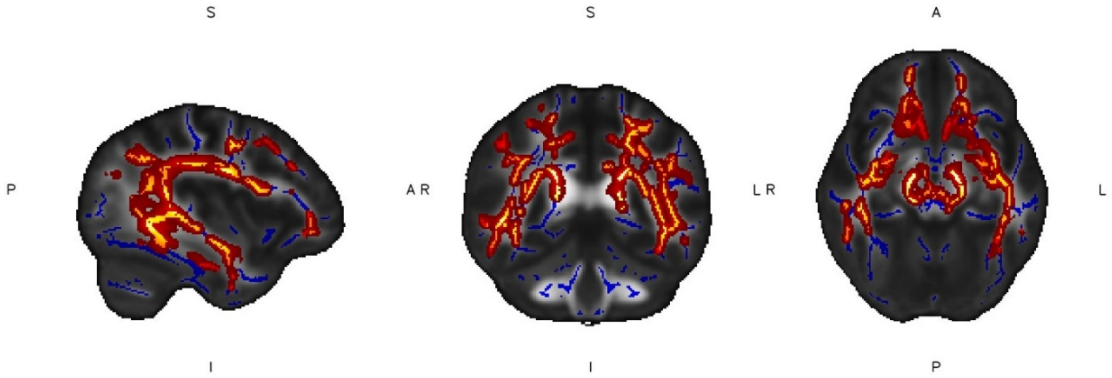
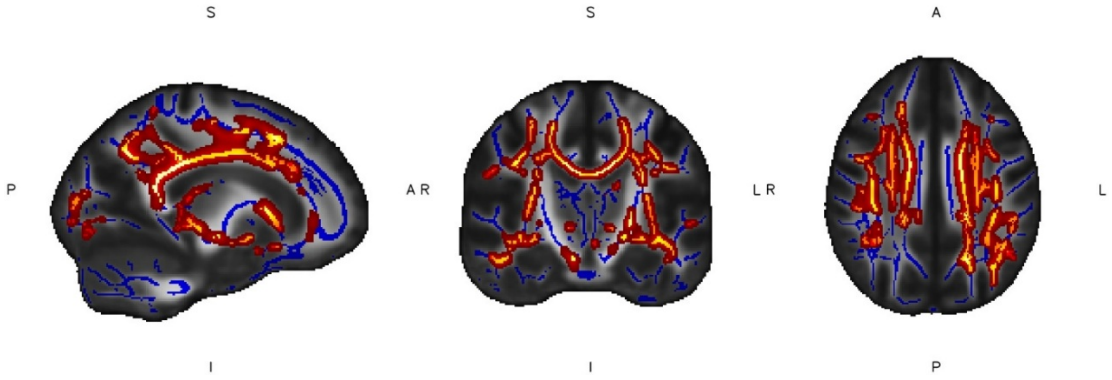


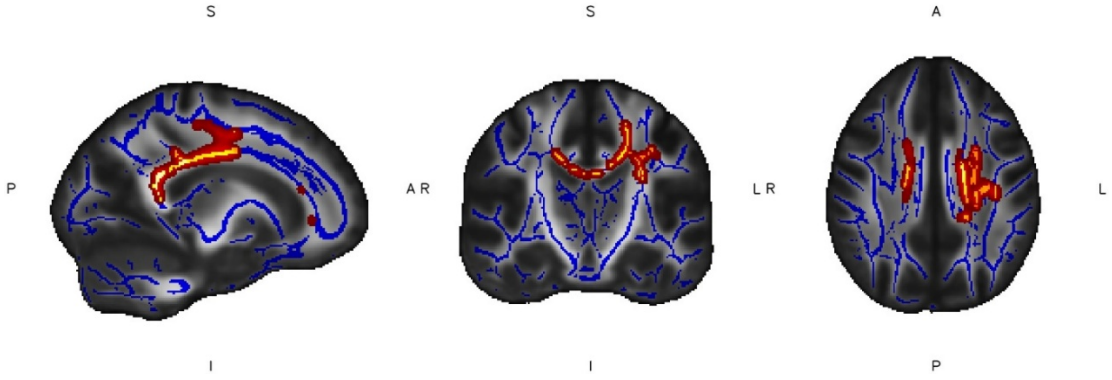
Abbildung 1: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Effekte auf *FMRIB58 Template* und dem gemittelten WS-Skelett aller Teilnehmenden (blau) dargestellt.
Rot-gelbe Areale repräsentieren Voxel, in denen signifikante Effekte gefunden wurden (mittels der FSL-Funktion *fill* zur besseren Darstellung)
Ansicht von links nach rechts: Saggitalebene, Frontalebene, Transversalebene
Beschriftung: P = Posterior; A = Anterior; S = Superior; I = Inferior; R = Rechts; L = Links
Abbildung a: Gesamtgruppe HC > Gesamtgruppe BD-Erkrankter, MNI-Koordinaten: x = -13, y = -12, z = 31
Abbildung b: Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation, x = -36, y = -37, z = 6
Abbildung c: Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium, MNI-Koordinaten: x = -38, y = -44, z = 12

d) Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva



e) Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva



f) Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika

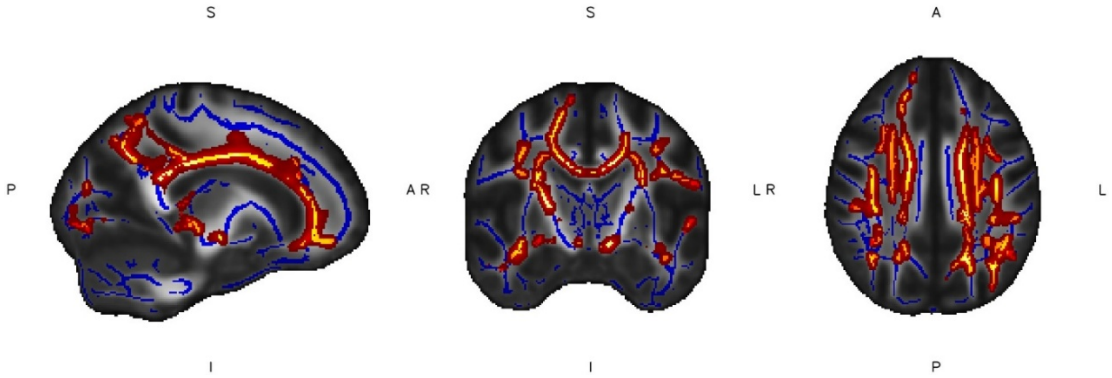


Abbildung 1: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Effekte auf *FMRIB58 Template* und dem gemittelten WS-Skelett aller Teilnehmenden (blau) dargestellt.
Rot-gelbe Areale repräsentieren Voxel, in denen signifikante Effekte gefunden wurden (mittels der FSL-Funktion *fill* zur besseren Darstellung)
Ansicht von links nach rechts: Saggitalebene, Frontalebene, Transversalebene
Beschriftung: P = Posterior; A = Anterior; S = Superior; I = Inferior; R = Rechts; L = Links
Abbildung d: Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva, MNI-Koordinaten: x = -17, y = -16, z = 34
Abbildung e: Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva, MNI-Koordinaten: x = -17, y = -17, z = 35
Abbildung f: Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika, MNI-Koordinaten: x = -16, y = -9, z = 34

Tabelle 4: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Lokalisation und Größe aller signifikanten Cluster

			MNI-Koordinaten		
Cluster	**$p_{tfce\text{-}FWE}$**	**Cluster Größe k**	**x**	**y**	**z**
Gesamtgruppe HC > Gesamtgruppe BD-Erkrankter					
1. Cluster	.001	28538	-13	-12	31
2. Cluster	.034	441	-16	-26	0
3. Cluster	.046	192	-30	10	0
4. Cluster	.048	24	-12	-10	-12
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation					
1. Cluster	.026	3917	-36	-37	6
2. Cluster	.03	3228	36	-34	8
3. Cluster	.046	404	36	-9	-12
4. Cluster	.043	401	50	-42	-12
5. Cluster	.041	343	-2	31	4
6. Cluster	.048	135	45	-14	-21
7. Cluster	.05	15	56	-15	-19
8. Cluster	.05	13	50	-20	-18
9. Cluster	.05	7	41	-40	-7
10. Cluster	.05	3	39	-43	-7
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium					
1. Cluster	.001	48162	-38	-44	-12
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva					
1. Cluster	.001	27700	-17	-16	34
2. Cluster	.048	96	18	-54	62
3. Cluster	.049	62	40	-49	33
4. Cluster	.049	22	10	-40	32
5. Cluster	.05	21	13	-46	44
6. Cluster	.05	7	36	17	36
7. Cluster	.05	1	9	-43	30
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva					
1. Cluster	.024	3137	-17	-17	35
2. Cluster	.034	1270	-26	-23	30
3. Cluster	.05	6	-14	35	6
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika					
1. Cluster	.003	26393	-16	-9	34

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

Tabelle 5: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2

Region	Wahrscheinlichkeit
Geaamtgruppe HC > Gesamtgruppe BD-Erkrankter	
Forceps minor	2.45
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	2.03/ 2.12
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation	
Forceps minor	2.19
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L)	2.16
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L)	2.44
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	4.38/4.61
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	2.15/2.07
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	
Forceps minor	2.39
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva	
Forceps minor	2.17
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L)	2.37
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L)	2.04
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	
Forceps minor	8.59
Kortikospinaler Trakt (L)	2.89
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika	
Forceps minor	3.37
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	2.31/2.14

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*“
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts

3.2 Analyse 2: Vergleich zwischen BD-Erkrankten mit und ohne Einnahme von Medikamenten

Die Ergebnisse der Analyse 2 sind in den Tabellen 6-11 zusammengefasst. Bei den Vergleichen innerhalb der Gruppe der BD-Erkrankten zeigten sich Haupteffekte der Medikation lediglich bei der Einnahme von Lithium und Antikonvulsiva (BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation vs. mit Einnahme psychopharmakologischer Medikation: $p_{tfce\text{-}FWE} = .371$; BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium vs. mit Einnahme von Lithium: $p_{tfce\text{-}FWE} = .013$; BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva vs. mit Einnahme von Antidepressiva: $p_{tfce\text{-}FWE} = .360$; BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva vs. mit Einnahme von Antikonvulsiva: $p_{tfce\text{-}FWE} = .037$; BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika vs. mit Einnahme von Antipsychotika: $p_{tfce\text{-}FWE} = .740$).

Post-hoc *t*-Tests ergaben eine signifikant reduzierte FA bei den BD-Erkrankten, die kein Lithium einnahmen ($p_{tfce\text{-}FWE} = .006$, k = 43247 Voxel in 7 Clustern, MNI-Koordinaten des Peak Voxels: x = 28, y = 23, z = 24). Die Cluster befanden sich in der Forceps minor und im rechten inferioren fronto-okzipitalen Fasciculus (s. Anhang 9 und 10 für eine vollständige Auflistung aller Ergebnisse und anatomischer Regionen).

Bei der Einnahme von Antikonvulsiva zeigte sich hingegen eine höhere FA in der Gruppe der BD-Erkrankten, die Wirkstoffe dieser Gruppe nicht einnahmen ($p_{tfce\text{-}FWE} = .02$, k = 7105 Voxel in 12 Clustern, MNI-Koordinaten des Peak Voxels: x = 25, y= 36, z = -4), wobei die Effekte wieder in der Forceps minor und dem rechten inferioren fronto-okzipitalen Fasciculus sowie der rechten anterioren Radiatio thalami lagen.

Beim Vergleich der klinischen Variablen zwischen den Subgruppen der BD-Erkrankten, bei denen sich Haupteffekte fanden, zeigte die Gruppe der BD-Erkrankten, welche Lithium einnahmen, im Mittel eine längere Gesamtdauer der (teil-)stationären Behandlung und einen niedrigeren BDI-Summenscore (s. Tabelle 6). BD-Erkrankten mit Einnahme von Antikonvulsiva wiesen im Mittel eine höhere Anzahl depressiver Episoden auf als solche ohne Einnahme von Antikonvulsiva (s. Tabelle 7).

Nachdem nachträglich für diese klinischen Variablen kontrolliert wurde, blieben die gefundenen Effekte zunächst bestehen (BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium: $p_{tfce\text{-}FWE} = .042$, k = 2023 Voxel in 12 Clustern, MNI-Koordinaten des Peak Voxels: x = 23, y = -61, z = 32; BD-Erkrankte mit Einnahme von

Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva: $p_{tfce\text{-}FWE}$ = .049, k = 27 Voxel in 1 Cluster, MNI-Koordinaten des Peak Voxels: x = -22, y= 32, z = -6), wobei sich die Ergebnisse in der Subgruppe der BD-Erkrankten mit vs. ohne Einnahme von Lithium nun lediglich im rechten inferioren fronto-okzipitalen Fasciculus und rechten inferioren longitudinalen Fasciculus fanden, in der Subgruppe der BD-Erkrankten mit vs. ohne Einnahme von Antikonvulsiva dagegen im linken inferioren fronto-okzipitalen Fasciculus und im linken Fasciculus uncinatus (s. Abbildungen 7 und 8; s. Anhang 11 und 12 für eine vollständige Auflistung aller Ergebnisse und anatomischer Regionen). Um für multiples Testen zu korrigieren, wurden die Ergebnisse zusätzlich nach Bonferroni korrigiert. Die Bonferroni-korrigierten *p*-Werte lagen alle oberhalb des Signifikanzniveaus (BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium: $p_{Bonferroni}$ = .21; BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva: $p_{Bonferroni}$ = .245)

Bei Betrachtung der MD, RD und AD zeigten sich lediglich Haupteffekte für die MD und RD bei der Gruppe der BD-Erkrankten, welche Lithium einnahmen. Diese wiesen niedrigere Werte der MD und RD auf als die BD-Erkrankten, welche Lithium nicht einnahmen. Nachdem diese Ergebnisse ebenfalls für die oben genannten klinischen Variablen kontrolliert wurden, verschwanden diese Effekte. Für die AD fanden sich keine Haupteffekte. Ebenso konnten keine signifikanten Ergebnisse in den anderen Subgruppenvergleichen gefunden werden (s. Anhang 13-18 für eine vollständige Auflistung der Ergebnisse).

Tabelle 6: Kontrolle klinischer Variablen innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit der Medikation (Lithium)

Vergleich innerhalb der Subgruppen mit signifikanten Haupteffekten

	BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium		**BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium**		
	M	**SD**	**M**	**SD**	**P**
Anzahl manischer Episoden	6.27	5.94	5.88	9.07	.808
Anzahl depressiver Episoden	8.44	6.9	7.55	8.06	.559
Dauer in manischem Zustand (in Monaten)	21.62	38.18	17.82	36.62	.621
Dauer in depressivem Zustand (in Monaten)	60.06	84.42	47.57	66.18	.405
Gesamtdauer (teil-) stationärer Behandlung (in Wochen)	45.79	37.54	27.82	30.95	**.007**[a]
Remissionsgrad	.86	.88	.84	.83	.940
BDI-Summenscore	10.06	9.93	14.59	10.33	**.025**[a]
YMRS-Summenscore	3.32	4.88	3.93	5.78	.575

[a]Der *p*-Wert wurde mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben bei homogenen Varianzen ermittelt.
Abkürzungen: BDI = Beck-Depressions-Inventar; YMRS = Young Mania Rating Scale
Signifikante Ergebnisse hervorgehoben

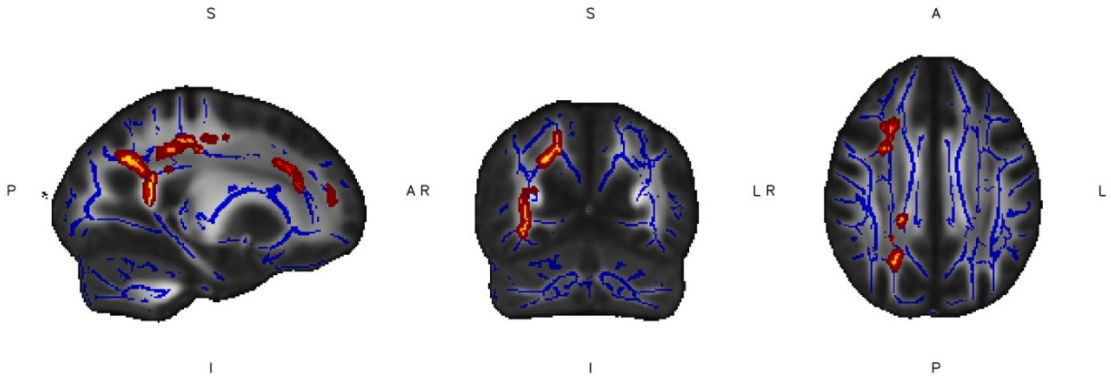
Tabelle 7: Kontrolle klinischer Variablen innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit der Medikation (Antikonvulsiva)

Vergleich innerhalb der Subgruppen mit signifikanten Haupteffekten

	BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva		**BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva**		
	M	**SD**	**M**	**SD**	**p**
Anzahl manischer Episoden	7.18	7.73	5.44	8.47	.274
Anzahl depressiver Episoden	10.71	10.19	6.36	5.71	**.013**[a]
Dauer in manischem Zustand (in Monaten)	19.17	29.4	18.9	40.29	.972
Dauer in depressivem Zustand (in Monaten)	56.71	74.54	48.48	70.54	.571
Gesamtdauer (teil-) stationärer Behandlung (in Wochen)	35.85	34.24	30.86	33.37	.427
Remissionsgrad	.82	.85	.86	.84	.807
BDI-Summenscore	15.17	10.09	12.48	10.47	.168
YMRS-Summenscore	3.41	4.22	3.92	6.09	.609

[a]Der *p*-Wert wurde mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben bei heterogenen Varianzen ermittelt.
Abkürzungen: BDI = Beck-Depressions-Inventar; YMRS = Young Mania Rating Scale
Signifikante Ergebnisse hervorgehoben

a) BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium



b) BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva

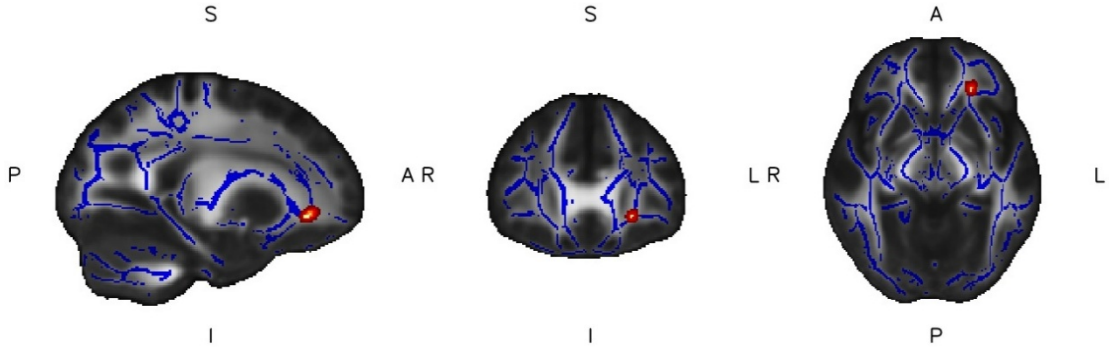


Abbildung 2: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation (nach Aufnahme weiterer Kovariaten)
Effekte auf *FMRIB58 Template* und dem gemittelten WS-Skelett aller Teilnehmenden (blau) dargestellt.
Rot-gelbe Areale repräsentieren Voxel, in denen signifikante Effekte gefunden wurden (mittels der FSL-Funktion *fill* zur besseren Darstellung)
Ansicht von links nach rechts: Saggitalebene, Frontalebene, Transversalebene
Beschriftung: P = Posterior; A = Anterior; S = Superior; I = Inferior; R = Rechts; L = Links
Abbildung a: BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium, MNI-Koordinaten: x = 23, y = -61, z = 32
Abbildung b: BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva, MNI-Koordinaten: x = -22, y = 32, z = -6

Tabelle 8: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation (vor Aufnahme weiterer Kovariaten): *t*-Tests

Lokalisation und Größe aller signifikanten Cluster

Cluster	*p*-Wert tfce-FWE[a]	*p*-Wert Bonferroni[b]	Cluster Größe k	MNI-Koordinaten x	y	z
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium						
1. Cluster	.006	.03	23285	28	23	24
2. Cluster	.007	.035	18853	-26	11	23
3. Cluster	.037	.185	963	-26	-80	0
4. Cluster	.049	.245	87	-11	-79	20
5. Cluster	.049	.245	40	-16	-61	0
6. Cluster	.05	.25	17	-16	-71	13
7. Cluster	.05	.25	2	-13	-2	4
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva						
1. Cluster	.02	.1	4203	25	36	-4
2. Cluster	.033	.165	1002	-18	11	35
3. Cluster	.039	.195	752	35	-24	-1
4. Cluster	.044	.22	325	36	-63	29
5. Cluster	.035	.175	306	-22	34	-5
6. Cluster	.04	.2	124	-31	33	17
7. Cluster	.047	.235	109	50	-36	15
8. Cluster	.042	.21	95	27	-55	14
9. Cluster	.047	.235	72	-14	16	49
10. Cluster	.049	.245	46	-32	43	-1
11. Cluster	.049	.245	39	-43	-7	24
12. Cluster	.049	.245	25	-15	6	51
13. Cluster	.05	.25	7	-33	26	27

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

[a]Signifikanzniveau von $\alpha = .05$

[b]Die angegebenen Werte sind korrigiert nach Bonferroni mit einem Multiplikator von m = 5

Tabelle 9: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation (nach Aufnahme weiterer Kovariaten): *t*-Tests

Ergebnisse nach Aufnahme weiterer Kovariaten, bei denen signifikante Unterschiede innerhalb der BD-Erkrankten gefunden wurden (BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme von Lithium: Gesamtdauer stationärer Behandlung in Wochen, BDI-Summenscore; BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme von Antikonvulsiva: Anzahl depressiver Episoden)
Auflistung und Größer aller signifikanten[a] Cluster

Cluster	***p*-Wert tfce-FWE[a]**	***p*-Wert Bonferroni[b]**	**Cluster Größe k**	**MNI-Koordinaten x**	**y**	**z**
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium						
1. Cluster	.042	.21	765	23	-61	32
2. Cluster	.045	.225	267	27	28	23
3. Cluster	.045	.225	209	19	-37	36
4. Cluster	.048	.24	177	10	-32	24
5. Cluster	.047	.235	164	33	-22	-8
6. Cluster	.049	.245	93	21	-11	45
7. Cluster	.048	.24	89	29	6	31
8. Cluster	.048	.24	78	32	-21	-1
9. Cluster	.049	.245	58	19	44	21
10. Cluster	.047	.235	57	39	28	15
11. Cluster	.05	.25	39	23	-23	37
12. Cluster	.05	.25	27	32	-47	35
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva						
1. Cluster	.049	.245	27	-22	32	-6

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error
Abkürzungen: BDI = Becks-Depressions-Index, YMRS = Young Mania Rating Scale
[a]Signifikanzniveau von α = .05
[b]Die angegebenen Werte sind korrigiert nach Bonferroni mit einem Multiplikator von m = 5

Tabelle 10: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation vor Aufnahme weiterer Kovariaten

Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2

Region	Wahrscheinlichkeit
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	
Forceps minor	2.38
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasiculus (L/R)	1.68/2.07
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	1.07/2.21
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasiculus (L/R)	1.39/3.04

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*"
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts

Tabelle 11: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation nach Aufnahme weiterer Kovariaten

Ergebnisse nach Aufnahme weiterer Kovariaten, bei denen signifikante Unterschiede innerhalb der BD-Erkrankten gefunden wurden (BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme von Lithium: Gesamtdauer stationärer Behandlung in Wochen, BDI-Summenscore; BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme von Antikonvulsiva: Anzahl depressiver Episoden)
Auflistung aller in den signifikanten[a] Clustern enthaltenen anatomischen Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2

Region	Wahrscheinlichkeit
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (R)	4.82
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (R)	2.40
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L)	9.75
Fasciculus uncinatus (L)	7.75

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*"
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts, BDI = Becks-Depressions-Index, YMRS = Young Mania Rating Scale
[a]Signifikanzniveau von α = .05

3.3 Analysen 3a und 3b: Regressionsanalysen zur Untersuchung der Effekte von Lithiumdosis und Einnahmedauer

Es konnten keine signifikanten Assoziationen der Lithiumdosis auf die FA gefunden werden ($p_{tfce\text{-}FWE}$ = .798 für positive Assoziation, $p_{tfce\text{-}FWE}$ = .064 für negative Assoziation). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Einnahmedauer und der FA ($p_{tfce\text{-}FWE}$ = .5 für positive Assoziation, $p_{tfce\text{-}FWE}$ = .776 für negative Assoziation).

Gleichermaßen konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Lithiumeinnahmedosis oder -dauer und MD, RD oder AD gefunden werden (s. Anhang 18).

4 Diskussion

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit war, inwiefern die von BD-Erkrankten eingenommene Medikation die Mikrostruktur der WS beeinflusst.

Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der BD-Erkrankten im Vergleich zur Gruppe der HC eine erniedrigte FA im Bereich des CC aufweist. Somit konnte **Hypothese 1a** bestätigt werden.
Da bereits in der Vergangenheit vielfältig erniedrigte FA-Werte bei BD-Erkrankten im Vergleich zu HC festgestellt wurden, konzentrierte sich die vorliegende Arbeit vornehmlich darauf, zu untersuchen, ob diese Unterschiede auch nach Ausschluss solcher BD-Erkrankten, welche bestimmte Wirkstoffgruppen (Lithium, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Antipsychotika) einnahmen, bestehen bleiben. Dies zeigte sich in allen betrachteten Subgruppen, das heißt alle Gruppen von BD-Erkrankten, die je eine bestimmte Wirkstoffgruppe nicht einnahmen, zeigten weiterhin signifikant erniedrigte FA-Werte im Vergleich zu der Gruppe der HC. Auch die BD-Erkrankten, welche überhaupt keine psychopharmakologischen Medikamente einnahmen, wiesen signifikante niedrigere FA-Werte auf. Daher konnte **Hypothese 1b** bestätigt werden.

Des Weiteren wurden die BD-Erkrankten, welche bestimmte Wirkstoffe einnahmen, mit den Betroffenen, welche diese Wirkstoffe nicht einnahmen, verglichen. Auf diese Weise sollten mögliche Unterschiede in der Mikrostruktur der WS innerhalb der Betroffenen in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation untersucht werden. Hierbei wurde erwartet, dass die Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe mit einer höheren FA einhergeht. Es zeigten sich erhöhte FA-Werte lediglich bei der Gruppe BD-Erkrankter, welche Lithium einnahmen, während sich in der Gruppe derjenigen, die Antikonvulsiva einnahmen, sogar erniedrigte FA-Werte fanden. Diese Effekte blieben jedoch nach Korrektur mittels Bonferroni nicht signifikant. **Hypothese 2** konnte somit nicht bestätigt werden.

Zuletzt wurden die Auswirkungen der Einnahme von Lithium näher betrachtet. Da Lithium nach wie vor Goldstandard in der Behandlung und Phasenprophylaxe der BD ist und vereinzelte Forschungsergebnisse in der Vergangenheit Hinweise auf positive Effekte durch höhere Einnahmedosen beziehungsweise längere Einnahmedauer auf die WS vermuten ließen, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob eine positive Assoziation zwischen Einnahmedosis und -dauer und der FA der BD-Erkrankten besteht. Ein solcher Effekt konnte jedoch weder für

Lithiumeinnahmedauer noch -dosis festgestellt werden. **Hypothesen 3a und 3b** konnten somit nicht bestätigt werden.

Im Folgenden werden die Fragestellungen im Einzelnen genauer in Anbetracht der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beleuchtet sowie mögliche Erklärungsansätze erörtert.

4.1 Unterschiede der WS zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine erniedrigte FA bei BD-Erkrankten im Vergleich zur Gruppe der HC in mehreren Arealen, unter anderem im Bereich der Forceps minor des CC gezeigt werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen, die bereits vielfach eine geschädigte Mikrostruktur der WS bei BD-Erkrankten, insbesondere im Bereich des CC sowie des limbischen Systems und des Fasciculus uncinatus, gezeigt haben [13, 22, 47, 52, 70, 83, 87, 100, 116, 164, 168, 189, 192, 193]. Diese Befunde führten in der Vergangenheit zu der Annahme, dass es sich bei der BD um eine Konnektivitätsstörung handele und geschädigte WS-Trakte mit einer klinischen Symptomatik einhergingen [22, 78, 145, 175].

Replizierbare und unverfälschte Befunde bezüglich neurobiologischer Korrelate der Erkrankung haben neben dem Gewinn eines tiefergehenden Verständnisses pathophysiologischer Mechanismen auch klinische Relevanz. So könnten WS-Veränderungen einen Biomarker für BD darstellen, welcher zu diagnostischen Zwecken herangezogen werden könnte. Saglam et al. (2023) konnten zeigen, dass mittels Machine-Learning Modellen signifikante Vorhersagen bezüglich der Differenzierung zwischen Early Onset Schizophrenie und Early Onset BD anhand von WS-Trakten, unter anderen dem CC, getroffen werden konnten [148]. Wenngleich es noch nicht viele Ergebnisse bezüglich der Aussagekraft geschädigter WS-Trakten zu diagnostischen Zwecken bei BD gibt, ist dies ein vielversprechender Ansatz, der eine unverfälschte Identifikation von entsprechenden Strukturen notwendig macht. Aus diesem Grund war ein Ziel der vorliegenden Arbeit, zu untersuchen, ob die gefundenen Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC auch weiterhin bestehen bleiben, wenn lediglich Subgruppen von BD-Erkrankten untersucht werden, die bestimmte Substanzklassen (Lithium, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Antipsychotika) nicht einnehmen. Die gezeigten Ergebnisse, dass diese Unterschiede auch nach Ausschluss dieser Wirkstoffklassen bestehen bleiben, bekräftigen die Annahme, dass die erniedrigten FA-Werte nicht durch die eingenommene Medikation der BD-Erkrankten zustande gekommen sind, sondern die Erkrankung selbst mit

einer Schädigung der Mikrostruktur der WS einhergeht. Diese Erkenntnis ist für die Interpretation sowohl vergangener als auch zukünftiger Untersuchungen der WS bei BD-Erkrankten relevant, um die Pathophysiologie der Erkrankung genauer und möglichst unverfälscht einschätzen zu können. Die Ergebnisse erhärten die Theorie, dass Abweichungen der neuronalen Konnektivität im Sinne einer geschädigten Mikrostruktur der WS in bestimmten Arealen mit der Erkrankung selbst einhergehen.

4.1.1 Erklärungsansatz der Ergebnisse

Mehrere Studien lieferten bereits in der Vergangenheit Hinweise dafür, dass die Erkrankung der BD Auswirkungen auf Myelinisierungsprozesse und somit auf die Mikrostruktur der WS hat [110]. Post-mortem Studien zeigten zahlreiche zelluläre und subzelluläre Abweichungen der Myelinisierung und Oligodendrozyten bei BD-Erkrankten [173]. Ein möglicher Pathomechanismus ist eine Herabregulation von Genen, die eine Rolle in Syntheseprozessen von Myelinisierung und Oligodendrozyten spielen [169]. Diese Befunde ließen sich sowohl bei Betroffenen von BD als auch von Schizophrenie darstellen [169]. Zudem wurden sowohl bei BD-Erkrankten als auch bei Schizophrenie-Erkrankten mehrfach oligodendrozytische Dysfunktionen, eine veränderte Genexpression und eine reduzierte Anzahl von Gliazellen nachgewiesen [38, 86]. Uranova et al. (2004) fanden eine erniedrigte Dichte von oligodendrozytischen Zellen im präfrontalen Kortex bei Betroffenen beider Erkrankungen im Vergleich zur Kontrollgruppe [172]. Bei beiden Erkrankungen liegt zudem ein Untergang von Oligodendrozyten durch apoptotische Vorgänge vor [171]. Viele weitere Faktoren, wie peri- und postnataler Stress, Entzündungsvorgänge, mitochondriale und immunologische Dysfunktionen sowie genetische Faktoren begünstigen außerdem eine Fehlfunktion von Oligodendrozyten [38, 50, 130]. Diese Mechanismen könnten ursächlich für die beschädigte WS bei BD-Erkrankten sein, wobei jedoch nach wie vor nicht klar ist, ob sie zur Entstehung der Erkrankung beziehungsweise zur Manifestation des klinischen Bildes führen, oder erst im Verlauf der Erkrankung auftreten.

Zur Beurteilung der mikrostrukturellen Beschaffenheit der WS wird häufig die FA als Maß herangezogen [9]. Niedrigere FA-Werte werden dabei als Schäden der Mikrostruktur der WS und damit der neuronalen Konnektivität interpretiert. Wenngleich diese Interpretation ein wichtiges klinisches Anwendungsgebiet der Bildgebung mittels DTI darstellt, ist sie nicht frei von Störfaktoren [26]. So kann die Diffusion von ^{1}H-Atomen in einem Voxel ebenfalls durch Kreuzungen, Abzweigungen oder Zusammenführungen von Faserbahnen an diesem Punkt

beeinflusst werden, was mit einer Abnahme der Anisotropie und damit mit erniedrigten FA-Werten einhergeht [88]. Eine erniedrigte FA muss daher nicht ausschließlich auf Schäden an der WS zurückzuführen sein. Um die Mikrostruktur der WS noch umfassender zu beurteilen, können weitere DTI-Maße, wie die RD und AD, herangezogen werden. Es bestehen Hinweise, dass eine erhöhte RD mit Myelinisierungsschäden der WS assoziiert ist, während erniedrigte AD-Werte spezifischer für axonale Schädigungen zu sein scheinen [1, 158]. Erhöhte RD-Werte konnten bereits mehrfach bei BD-Erkrankten gezeigt werden, insbesondere in anterioren Teilen des CC, dem anterioren Cingulum, dem Fasciculus uncinatus und dem superioren longitudinalen Fasciculus [132, 198]. In der vorliegenden Studie fanden sich erhöhte RD-Werte in der Gesamtgruppe der BD-Erkrankten im Vergleich zur Gruppe der HC unter anderem in der Forceps minor und dem rechten superioren longitudinalen Fasciculus, während sich bei Betrachtung der AD keine Unterschiede zeigten. Auch bei allen Subgruppen der BD-Erkrankten, mit Ausnahme derer, welche keinerlei psychopharmakologische Medikation einnahmen, fanden sich erhöhte RD-Werte bei gleichbleibenden AD-Werten, welche ebenfalls im Bereich der Forceps minor lagen. Dies erhärtet die Annahme, dass die erniedrigte FA bei den BD-Erkrankten durch Myeliniserungsschäden der WS zustande gekommen ist.

Einzig die Subgruppe der BD-Erkrankten, welche Antikonvulsiva einnahmen, zeigte neben erhöhten RD- und MD-Werten auch erhöhte AD-Werte in der Forceps minor. Erniedrigte AD-Werte wurden in der bisherigen Forschung unter anderem mit axonalen Schäden in Verbindung gebracht, doch auch erhöhte AD-Werte konnten bereits bei BD-Erkrankten gezeigt werden, wobei diese vornehmlich im Bereich der Fonix lagen und die Datenlage dahingehend bislang inkonsistent ist [98, 99].

4.1.2 Bedeutung betroffener WS-Trakte für das klinische Bild der BD

Die klinische Symptomatik der BD scheint mit dysregulierten Emotionsregulationsprozessen zusammenzuhängen, was unter anderem zu einem intensiveren Erleben von Emotionen führt, beispielsweise im Sinne einer gesteigerten Reizbarkeit und Impulsivität [131]. Neurobiologische Korrelate dieser gestörten Emotionsverarbeitungsprozesse sind nach wie vor Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Ein häufig gezeigter Befund bei BD-Erkrankten ist eine Unteraktivierung des präfrontalen Kortex, welcher an kognitiven Funktionen und Emotionsregulation beteiligt ist, sowie insbesondere im manischen Zustand eine Überaktivierung der Amygdala, welche für die Einordnung der Relevanz eines emotionalen

Stimulus eine Rolle spielt; hieraus ergibt sich die Implikation, dass die emotionale Instabilität Resultat eines geschädigten fronto-limbischen Netzwerkes zu sein scheint [131, 170].

Auch Schäden in WS-Trakten könnten das klinische Bild der BD mitverursachen, da eine schnelle und präzise neuronale Übertragung zwischen Hirnstrukturen essenziell für höhere Hirnfunktionen wie Kognition, Gedächtnis, Affekt und Sprache ist [173]. So scheint die BD mit einer reduzierten Gliazellendichte und -anzahl im präfrontalen Kortex einherzugehen [141]. Viele DTI-Befunde unterstützen zudem die These, dass die klinische Symptomatik der Erkrankung zumindest teilweise mit geschädigten Verbindungen zwischen neuroanatomischen Strukturen assoziiert ist, anstatt nur mit Veränderungen autonomer Hirnregionen selbst [86]. Dabei scheinen Abweichungen in Trakten, die für Emotionsregulation zuständig sind, eine wichtige Rolle zu spielen [110]. So wird vermutet, dass eine gestörte Konnektivität zwischen präfrontalen Hirnarealen und limbischen System zu emotionaler Instabilität und Hyperreaktivität führt [22]. Wang et al. (2009) fanden Abweichungen der Konnektivität zwischen Amygdala und perigenualem anterioren cingulären Kortex während der Darbietung emotionaler Stimuli bei BD-Erkrankten im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie eine Assoziation dieser Befunde mit erniedrigten FA-Werten in ventrofrontalen WS-Trakten [186]. Des Weiteren liegen Befunde vor, dass sowohl bei BD als auch bei Schizophrenie ähnliche WS-Bahnen, die für höhere kognitive Funktionen und Emotionsregulation wichtig sind, geschädigt zu sein scheinen, was ein Hinweis auf ähnliche Pathomechanismen bei den Erkrankungen sein könnte. So konnten reduzierte FA-Werte im Fasciculus uncinatus sowie im CC sowohl bei BD- als auch bei Schizophrenie-Erkrankten gezeigt werden [47, 116, 163]. Romero et al. (2022) untersuchten 26 Teilnehmende, unter anderem BD- und Schizophrenie-Erkrankte, und fanden erniedrigte FA-Werte im rechten posterioren Gyrus cinguli sowie dem rechten Gyrus parahippocampalis [145].

Eine Struktur, die bei der Betrachtung neurobiologischer Korrelate der BD immer wieder im Fokus liegt, ist das CC. Das CC ist eine Faserstruktur der WS, welche die beiden Großhirnhälften miteinander verbindet. Es enthält hauptsächlich Kommissurenfasern, und stellt mit ungefähr 200 Millionen Fasern die größte interhemisphärische Verbindung dar, wobei diese bereits ab Geburt vorliegen, die Myelinisierung jedoch im Verlauf der Pubertät weiter voranschreitet [106]. Das CC lässt sich von anterior nach posterior in funktionelle Regionen gliedern: Rostrum, Genu, Truncus und Splenium, wobei letztere beiden über den Isthmus verbunden sind [97]. Während das Rostrum frontobasale Kortexareale verbindet, enthält das

Genu, in welchem die Forceps minor liegt, Axone, die zu präfrontale Kortexarealen ziehen. Die Faserbahnen des Truncus verbinden parietale und temporale Areale, die Bahnen des Spleniums ziehen zu okzipitalen Kortexarealen [97, 143]. Wise et al. (2016) wiesen auf den Beitrag an kognitiven Einschränkungen hin, den Schädigungen im Bereich des CC und Gyrus cingulus haben könnten [189]. Bei BD-Erkrankten scheinen WS-Schäden im CC insbesondere mit komplexen Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert zu sein, beispielsweise im Sinne langsamerer Verarbeitungsgeschwindigkeiten oder schlechteren Ergebnissen in Aufgaben, die selektive Aufmerksamkeit testeten [39, 114]. Da die präfrontale Hirnregion zu einem neuralen Netzwerk gehört, welches für die Verarbeitung und Regulierung von Emotionen zuständig ist, könnten die WS-Schäden im anterioren Bereich des CC mit für die Stimmungsinstabilität bei BD verantwortlich sein [177]. Zhou et al. (2024) fanden eine Assoziation zwischen reduzierter Myelinisierung im CC und depressiver Symptomatik bei BD-Erkrankten [197]. Zudem sind erniedrigte FA-Werte im Bereich des CC auch bei Verwandten von Betroffenen einer BD, MDE oder Schizophrenie beschrieben [193]. Interhemisphärische Konnektivitätsstörungen scheinen demnach eine gemeinsame, genetisch mitvermittelte Komponente in allen drei Erkrankungsbildern darzustellen. Zudem scheint ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium durch ausgeprägtere Schäden der WS im Bereich des CC gekennzeichnet zu sein [164]. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass unterschiedliche Subtypen der BD mit mehr oder weniger stark ausgeprägten Schäden der WS im CC einhergehen, wobei BD-I mit niedrigeren FA-Werten als BD-II assoziiert war [166].

Auch in der vorliegenden Arbeit fanden sich erniedrigte FA-Werte im Bereich des CC bei den BD-Erkrankten im Vergleich zur HC-Gruppe. Dabei zeigten sich diese Unterschiede sowohl in der Gesamtgruppe der BD-Erkrankten als auch in allen fünf untersuchten Subgruppen, wobei die Forceps minor des CC in allen Fällen betroffen war. Auch die Gruppe der BD-Erkrankten, welche keinerlei psychopharmakologische Medikation einnahmen, zeigte signifikant erniedrigte FA-Werte im Bereich der Forceps minor. Es konnte somit gezeigt werden, dass die gefundenen Effekte im Bereich des CC nicht durch die Einnahme von Medikamenten der Wirkstoffgruppen Lithium, Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Antipsychotika zustande kamen. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass WS-Schäden im Bereich der Forceps minor des CC ein neuroanatomisches Korrelat der BD darstellen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz dieser anatomischen Struktur und bekräftigen die bisherigen Forschungserkenntnisse, dass ihr eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung zukommt.

4.2 Unterschiede der WS innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob und inwiefern die Einnahme bestimmter Wirkstoffe bei BD-Erkrankten Einfluss auf die FA hat. Zunächst zeigten sich dabei signifikante Unterschiede der FA für zwei Substanzklassen: Lithium und Antikonvulsiva. Im Falle von Lithium zeigte sich eine erhöhte FA bei den BD-Erkrankten, die die Substanz zum Untersuchungszeitpunkt einnahmen, im Vergleich zu den Betroffenen, die dies nicht taten. Bei Antikonvulsiva zeigte sich hingegen ein gegenteiliger Effekt: BD-Erkrankte, die angaben, zum Untersuchungszeitpunkt Antikonvulsiva einzunehmen, wiesen erniedrigte FA-Werte im Vergleich zu den Teilnehmenden, die keine Antikonvulsiva einnahmen, auf. Diese Effekte blieben auch bestehen, als die klinischen Variablen, in denen sich die entsprechenden Subgruppen signifikant unterschieden, in die Analysen miteinbezogen wurden. Nach Bonferroni-Korrektur der Ergebnisse lagen alle *p*-Werte jedoch oberhalb des Signifikanzniveaus. Die Bonferroni-Korrektur ist ein konservatives Verfahren, welches das Signifikanzniveau stark senkt und damit das Risiko, ein tatsächliches Ergebnis zu übersehen, erhöht [8]. Es ist daher durchaus möglich, dass trotz den nicht mehr signifikanten Ergebnissen nach Bonferroni-Korrektur echte Effekte vorliegen. Im Folgenden werden diese potenziellen Effekte im Hinblick auf mögliche Erklärungsansätze diskutiert, wenngleich an dieser Stelle explizit darauf hingewiesen werden soll, dass die Interpretation der Befunde aufgrund der nicht-signifikanten Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur unter Vorbehalt zu betrachten ist.

4.2.1 Erklärungsansatz der Ergebnisse

Eine erste Betrachtung der Ergebnisse legt die Vermutung nahe, dass Lithium positive Effekte auf die Mikrostruktur der WS von BD-Erkrankten hat, während Antikonvulsiva diese sogar weiter zu schädigen scheinen. Allerdings könnten die gefundenen Ergebnisse auch durch andere Faktoren begründet sein, die fälschlicherweise einen Effekt der Medikation vermuten lassen. Ein alternativer Erklärungsansatz der vorliegenden Ergebnisse ist, dass die Gruppenunterschiede durch klinische Charakteristika anstatt durch die eingenommene Medikation zustande kommen. Im Folgenden sollen diese Ansätze näher beleuchtet werden.

4.2.1.1 Gruppenunterschiede durch klinische Variablen

Die besseren FA-Werte in der Subgruppe der BD-Erkrankten, welche Lithium zum Untersuchungszeitpunkt einnahmen, könnten durch eine weniger gravierende

Krankheitsschwere der Betroffenen erklärbar sein, anstatt durch die Einnahme des Medikamentes selbst. In der Vergangenheit konnte ein negativer Zusammenhang zwischen Schwere der klinischen Symptomatik und FA bereits gezeigt werden [150, 151]. Santos et al. (2022b) untersuchten neuronale Prädiktoren für die Verschlechterung der klinischen Symptomatik von 81 Teilnehmenden mit subklinisch hypomanischer Symptomatik sowie 75 BD-Erkrankte und 58 HC [151]. Eine erniedrigte FA in der Forceps minor, der anterioren Radiatio thalami, dem Cingulum und des Fasciculus uncinatus war mit einer Verschlechterung der hypomanischen Symptomatik binnen sechs Monaten assoziiert, wobei dieselben Regionen in vielfachen Fällen auch bei den untersuchten BD-Erkrankten ähnliche FA-Werte aufwiesen, nicht aber so bei den 58 untersuchten HC [151].

Lithium ist ein Wirkstoff, der eine enge therapeutische Breite aufweist und eine hohe Compliance bezüglich der Einnahme erfordert [74]. Zudem sind regelmäßige Blutuntersuchungen zur Kontrolle des Wirkstoffspiegels obligat [74]. Daher ist das zuverlässige Einhalten von Dosierungs- und Einnahmeschemata sowie der notwendigen Kontrolluntersuchungen eine Voraussetzung für die Behandlung mit Lithium. Möglicherweise weisen Betroffene, welche mit Lithium behandelt werden, von vorneherein eine weniger gravierende Krankheitsschwere auf, was eine korrekte Handhabung des Medikamentes überhaupt erst möglich macht. Zudem konnte in mehreren Studien in der Vergangenheit ein Zusammenhang zwischen klinischen Prädiktoren und Behandlungserfolg mit Lithium gezeigt werden [12, 91, 105, 152, 182]. So fanden Lin et al. (2021) negative Assoziationen zwischen dem Ansprechen auf eine Behandlung mit Lithium und klinischen Merkmalen BD-Erkrankter wie Suizidneigung, chronischer Verlauf der Erkrankung und Angstsymptomatik [105]. Die klinische Verlaufsform der Erkrankung scheint ebenfalls mit dem Therapieerfolg unter Lithium zusammen zu hängen [12, 111]. Betroffene mit Rapid Cycling vor Therapiebeginn zeigten erhöhte Rückfallraten unter Lithium [12]. Kafantaris et al. (2017) untersuchten 18 Lithium-unbehandelte BD-Erkrankte mittels DTI und erhoben zudem zum ersten Untersuchungszeitpunkt sowie nach acht Wochen klinische Ratings, unter anderem mittels der CGI-Skala („clinical global impressions“). Dabei sagte eine höhere Baseline FA signifikant eine Reduktion des gesamten CGI-Scores nach achtwöchiger Lithiumbehandlung voraus [90]. Die Autorinnen und Autoren postulierten davon ausgehend die Hypothese, dass BD-Erkrankte mit weniger ausgeprägten Schäden der WS besser auf eine Behandlung mit Lithium ansprächen [90]. Es ist gut möglich, dass eine dauerhafte Behandlung mit Lithium vornehmlich bei BD-Erkrankten mit geringerer Krankheitsschwere vorgenommen wird, welche aus diesem Grund

bereits vor Behandlung höhere FA-Werte aufweisen. So könnte fälschlicherweise ein positiver Effekt des Wirkstoffs angenommen werden.

Im Gegensatz dazu besteht bei einer Medikation mit Antikonvulsiva die Möglichkeit, dass die BD-Erkrankten von vorneherein gravierendere klinische Symptome aufwiesen. Antikonvulsiva werden häufig bei behandlungsrefraktären Verlaufsformen eingesetzt [65, 89, 162]. Zudem gibt es Hinweise, dass Antikonvulsiva bei atypischen Merkmalen, wie komorbiden oder gemischten Verlaufsformen, effektiver sind als Lithium [17, 67]. Insbesondere Carbamazepin und Valproat scheinen manische und depressive Episoden, einschließlich Rapid Cycling, gut bei Patienten vorzubeugen, welche mit Lithium insuffizient eingestellt sind [138]. Daher ist es möglich, dass BD-Erkrankte, die im Rahmen ihrer Erkrankung mit Antikonvulsiva behandelt werden, bereits schlechtere FA-Werte aufgrund einer ausgeprägteren Krankheitsschwere mitbringen, was die gefundenen Gruppenunterschiede erklären könnte.

Um Effekte durch eben diese potenziellen Störvariablen auszuschließen, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob sich die Subgruppen innerhalb der BD-Erkrankten in bestimmten klinischen Variablen unterscheiden. Dabei wiesen BD-Erkrankte, die Lithium einnahmen, im Mittel eine längere Gesamtdauer der (teil-)stationären Behandlung, aber einen niedrigeren BDI-Summenscore als die Betroffenen, die nicht mit Lithium behandelt wurden, auf. Bei den BD-Erkrankten, die mit Antikonvulsiva eingestellt waren, zeigte sich eine höhere Anzahl depressiver Episoden im Vergleich zu den Teilnehmenden, die keine Antikonvulsiva einnahmen. Die Effekte blieben auch nach Aufnahme dieser klinischen Variablen in die Analysen bestehen. Daher scheint eine Beeinflussung der Ergebnisse durch unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung vernachlässigbar zu sein.

4.2.1.2 Gruppenunterschiede durch Effekte der Medikation selbst

Sollten die gefundenen Effekte der WS tatsächlich durch die eingenommenen Wirkstoffe zustande gekommen sein, würde dies auf positive Effekte von Lithium und negative Auswirkungen von Antikonvulsiva auf die WS von BD-Erkrankten schließen lassen. Für Lithium gibt es bereits zahlreiche Befunde, die einen neuroprotektiven Effekt der Substanz vermuten lassen. So gibt es konsistente Ergebnisse, dass BD-Erkrankte, die mit Lithium behandelt wurden, höhere FA Werte aufwiesen als Betroffene, die nicht mit Lithium behandelt wurden [2]. Es wurde beschrieben, dass eine Langzeiteinnahme von Lithium protektiv im Hinblick auf Kognition und das Risiko für eine dementielle Erkrankung bei BD-Erkrankten zu sein scheint, während für Valproat sogar gegenteilige Hinweise bestehen, wenngleich für

Antikonvulsiva keine hinreichende Datenlage vorliegt [103]. Es konnte zudem eine negative Assoziation zwischen der Einnahme von Antikonvulsiva und Hippocampusvolumen bei BD-Erkrankten gezeigt werden [73]. Dies lässt Vermutungen über einen möglichen destruktiven Effekt von Antikonvulsiva auf die Hirnsubstanz zu. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme dieser Wirkstoffgruppe und erniedrigten FA-Werten ist daher nicht auszuschließen. Germaná et al. (2010) untersuchten 74 BD-Erkrankte und fanden, dass das Volumen der grauen Substanz im Bereich des Hippocampus, der linken Insula und anterioren rechten Gyrus cingulus unter der Einnahme von Lithium signifikant größer war als unter Einnahme von Antikonvulsiva oder Antipsychotika. Zudem wurde gezeigt, dass BD-Erkrankte, welche Valproat einnahmen, ein kleineres WS-Volumen im Vergleich zu allen anderen Teilnehmenden hatten, wenngleich es sich dabei um eine sehr kleine Stichprobe von nur acht Teilnehmenden handelte und daher die Aussagekraft dieser Befunde eingeschränkt ist [62]. Allerdings deuten auch einige Ergebnisse auf neuroprotektive Effekte von Antikonulsiva hin [113]. So konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Antikonvulsiva zu einer Reduktion der Amygdala-Hyperaktivität bei BD führt, was möglicherweise einen Teil des therapeutischen Effektes vermittelt [174]. Fern et al. (1993) konnten zeigen, dass die Anwendung von Carbamazepin zu einer teilweisen Rekonvaleszenz von WS nach anoxischen Schäden führte [54].

Wie aber werden diese Auswirkungen von Lithium und Antikonvulsiva auf die WS vermittelt? Die genauen Mechanismen der therapeutischen Effekte sind bislang ungeklärt, jedoch scheint Lithium unter anderem über die Modulation von Neurotransmittern und molekularen Vorgängen neuroprotektive Effekte zu vermitteln [2]. Moore et al. (2000) zeigten die Erhöhung des neuroprotektiven Stoffes N-Acetyl-Aspartat im Gehirn unter Anwendung therapeutischer Dosen von Lithium [124]. Zudem inhibiert Lithium das Protein GSK-3, welchem vermutlich eine zentrale Rolle in der Pathogenese verschiedener psychiatrischer Erkrankungen zukommt, unter anderem durch die Vermittlung von Apoptosevorgängen [149]. Benedetti et al. (2013) fanden signifikante Zusammenhänge zwischen weniger aktiven Genvarianten der GSK-3 und der Langzeiteinnahme von Lithium mit höheren AD-Werten, unter anderem im Bereich des CC. Die Inhibition der GSK-3 scheint die Bildung von Axonen zu stimulieren und WS-Schäden reparieren zu können [46]. Weitere Ergebnisse liegen vor, dass Lithium die Genexpression myelinbildender Proteine hochreguliert [119]. Diese Mechanismen könnte eine zentrale Rolle in der Wirkweise von Lithium bei BD darstellen und die höheren FA-Werte unter Lithiumeinnahme erklären. Lithium und Antikonvulsiva haben einige Überschneidungspunkte in ihrer Wirkweise. So wirken auch Valproat und Carbamazepin inhibierend auf die GSK-3

[104]. Zudem erhöht die Langzeitgabe von sowohl Valproat als auch Lithium die Spiegel des neuroprotektiven Proteins bcl-2 [43, 113]. Es gibt jedoch auch Unterschiede in den Wirkweisen der beiden Wirkstoffgruppen, was die entgegengesetzten Effekte, die Lithium und Antikonvulsiva in der vorliegenden Studie auf die WS zeigten, erklären könnte. Es konnte gezeigt werden, dass eine Langzeitverabreichung von Lithium die Phosphorylisierung des CREB (cAMP response element-binding protein) im zerebralen Kortex und Hippocampus von Ratten verminderte, was die Effekte des Medikamentes bei BD mitvermitteln könnte, während Valproat diese Wirkung nicht aufwies [42]. Antikonvulsiva scheinen dagegen ihre stimmungsstabilisierende Wirkung unter anderem über die Regulation exzitatorischer glutamaterger Neurotransmitter sowie die Faszilitation GABAerger inhibitorischer Signale zu entfalten [104].

Auch der nachgewiesene klinische Nutzen von Antikonvulsiva in der Behandlung der BD darf in der Diskussion potenziell negativer Auswirkungen auf die WS durch diese Medikamentengruppe nicht außer Acht gelassen werden. Die erfolgreiche Behandlung von depressiven und manischen Episoden, einschließlich Rapid Cyclings, welches oftmals unzureichend auf Lithium anspricht, mittels Valproat und Carbamazepin, ist vielfach belegt [104, 138, 144]. Antikonvulsiva sind häufig und erfolgreich eingesetzte Medikamente in der Behandlung der BD, die in der Regel gut verträglich sind und oftmals mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil einhergehen als Lithium [44]. Es ist daher in Anbetracht des aktuellen Forschungsstandes nicht möglich, sichere Aussagen über die Effekte von Antikonvulsiva auf die Mikrostruktur der WS zu treffen.

Da in der vorliegenden Studie weder für Antikonvulsiva noch für Lithium nach Bonferroni-Korrektur signifikante Effekte gefunden werden konnten, können allenfalls vorsichtige Vermutungen über die Auswirkungen dieser Medikamente auf die WS abgeleitet werden. Für den neuroprotektiven Effekt von Lithium liegen bereits zahlreiche Ergebnisse vor, doch für Antikonvulsiva ist die Datenlage nach wie vor sehr uneinheitlich. Weitere Studien, die die direkten Auswirkungen von stimmungsstabilisierenden Medikamenten auf die WS untersuchen, sind nötig, um die Effekte dieser Wirkstoffe besser zu verstehen und ihren Nutzen in der Behandlung der BD besser beurteilen zu können.

4.3 Effekte von Einnahmedauer und -dosis von Lithium auf die WS

In der vorliegenden Studie konnten keine Assoziationen zwischen der Einnahmedauer oder -dosis von Lithium auf die FA festgestellt werden. Bislang gibt es nur wenige Untersuchungen zu den Effekten einer längeren Dauer oder höheren Dosis der Lithiumeinnahme. Diese lassen einen positiven Zusammenhang zwischen einem verlängerten beziehungsweise höheren Lithiumkonsum und Intaktheit der WS vermuten. So fanden Gildengers et al. (2015) eine positive Assoziation von Lithiumeinnahmedauer und FA bei BD-Erkrankten [64]. Benedetti et al. (2013) stellten zudem fest, dass eine längere Einnahme von Lithium mit höheren AD-Werten in mehreren WS-Trakten einherging [24]. Furlan et al. (2019) untersuchten die Rolle von natürlichen Killerzellen bei der Intaktheit der WS bei BD und fanden, dass höhere Konzentrationen der natürlichen Killerzellen positiv mit der FA und negativ mit RD und MD bei BD-Erkrankten korrelierten. Eine längere Einnahmedauer von Lithium korrelierte mit dem Spiegel der Zellen sowie mit höheren FA-Werten in den gleichen Trakten, in denen sich der Effekt der natürlichen Killerzellen gezeigt hatte [61]. Lithium könnte seine Effekte auch über die Modulation des Immunsystems mitvermitteln und eine längere Einnahmedauer demnach zu höheren Spiegeln protektiver Zellen führen. Sonstige Studien fanden größtenteils keine Effekte von Lithiumeinnahmedauer oder -dosis auf die WS [70, 183, 187].

Auch in der vorliegenden Studie konnte ein solcher Zusammenhang nicht gefunden werden. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür sind Ungenauigkeiten in der Erhebung der getesteten Variablen. Im Rahmen dieser Studie wurden Einnahmedauer und -dosis jeglicher Medikation durch Selbstangabe der Teilnehmenden erfasst, wodurch die Angaben lediglich Näherungs- oder Schätzwerte darstellen. Es ist daher möglich, dass potenzielle Effekte durch fehlerhafte Werte verschleiert wurden. Ebenso ist es möglich, dass Lithium selbst zwar einen Effekt auf die WS von BD-Erkrankten hat, Einnahmedosis oder -dauer jedoch keinen Einfluss auf die Stärke dieses Effektes haben. Weitere Untersuchungen bezüglich dieser Fragestellung sind zukünftig nötig, um die genauen Auswirkungen von Lithium auf die WS bei BD-Erkrankten abschätzen zu können. Hierbei wäre es nicht nur von Vorteil, wenn die Gabe von Lithium unter standardisierten Bedingungen erfolgen würde, sondern auch, wenn die Lithiumspiegel im Blut in die Untersuchung miteinbezogen werden würden.

4.4 Stärken und Limitationen der Studie

4.4.1 Stärken der Studie

Der Einfluss der Medikation auf die WS ist eine bislang größtenteils unerforschte Fragestellung. Ein Vorteil der vorliegenden Studie besteht in dem gewählten naturalistischen Design. Da die untersuchten BD-Erkrankten keine Intervention im Rahmen der Studie erhielten, entsprechen die dargestellten Medikamentenprofile dem reellen klinischen Alltag. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber Studiendesigns dar, die Teilnehmenden zu Untersuchungszwecken in verschiedene Interventionsgruppen zuordnen. Oftmals entstehen dadurch konstruierte Untersuchungssituationen, in denen die Betroffenen Medikamente erhalten, welche sie so nicht in der klinischen Praxis verschrieben bekommen würden. Zudem wurde eine große Stichprobe BD-Erkrankter untersucht, was zum einen die Power der Untersuchung erhöht und zum anderen ermöglicht, die Ergebnisse als repräsentativ zu betrachten. Besonders hervorzuheben sei an dieser Stelle die Gruppe der BD-Erkrankten, welche zum Untersuchungszeitpunkt keinerlei psychopharmakologische Medikamente einnahmen. Eine Subgruppe solcher Studienteilnehmenden zu akquirieren, stellt sich oftmals als schwierig dar, da die meisten diagnostizierten Betroffenen bereits in medikamentöser Behandlung sind, wenn sie an Studien teilnehmen. Stichproben mit einer zu geringen Anzahl eignen sich wenig, um repräsentative Aussagen bezüglich der untersuchten Fragestellung aufzustellen. In der vorliegenden Arbeit lag eine Gruppe von 22 medikamentös unbehandelter BD-Erkrankten vor. Dass die Unterschiede in der WS zwischen BD-Erkrankten und HC auch dann bestehen bleiben, wenn lediglich medikamentös unbehandelte Betroffene untersucht werden, bekräftigt noch einmal mehr die Hypothese, dass die Erkrankung mit Veränderungen der WS einhergeht und unabhängig von psychopharmakologischer Medikation ist. Bei der Rekrutierung der erkrankten Teilnehmenden wurden zudem sowohl stationäre als auch ambulante Patientinnen und Patienten akquiriert. Dadurch bildet die untersuchte Stichprobe eine große Breite des klinischen Spektrums der Erkrankung ab. Unterschiede in klinischen Variablen wurden in den Vergleich innerhalb der BD-Erkrankten rausgerechnet, um möglichen Verzerrungen der Ergebnisse entgegenzuwirken. Zudem wurden alle Teilnehmenden hinsichtlich des Standortes, Alters und Geschlechts so aufeinander abgestimmt, dass eine gute Vergleichbarkeit möglich war.

4.4.2 Limitationen der Studie

Die Betrachtung der Medikation von Studienteilnehmenden ist komplex, insbesondere wenn es sich um Betroffene langjähriger Erkrankungen handelt, welche womöglich bereits seit vielen Jahren mit unterschiedlichen Medikamenten behandelt werden. Zunächst ist die Erhebung der Medikation vielen Ungenauigkeiten unterworfen. Im Falle der vorliegenden Studie wurde die Medikation – das heißt eingenommene Wirkstoffe, Einnahmedauer und -dosis – durch Selbstangabe der BD-Erkrankten im Rahmen eines Interviews erhoben. Hierbei wurde lediglich die tägliche Standardmedikation berücksichtigt, eine mögliche Bedarfsmedikation wurde in die Analyse der Daten nicht einbezogen.

Des Weiteren wurde nur die zum Untersuchungszeitpunkt eingenommene Medikation erhoben. Eventuelle Effekte vorheriger Wirkstoffe wurden daher in dieser Studie nicht beachtet, stellen jedoch unter Umständen eine erhebliche Verzerrung der gefundenen Ergebnisse dar. Insbesondere bei den medikamentös unbehandelten Betroffenen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die frühere Einnahme psychopharmakologischer Medikation bereits Auswirkungen auf die WS hatte. Zukünftige Untersuchungen an medikamentös nicht vorbehandelten BD-Erkrankten sind nötig, um die Auswirkungen der Medikation auf die WS voll umfassend zu beurteilen.

Der Vergleich der BD-Erkrankten untereinander erbrachte nach Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Ergebnisse mehr. Diese Korrekturmethode stellt ein sehr konservatives Verfahren dar, sodass tatsächliche Effekte möglicherweise übersehen werden. Es ist daher möglich, dass die vor Korrektur gefundenen Ergebnisse durchaus wahre Effekte darstellen. Nichtsdestotrotz müssen diese Befunde unter Vorbehalt betrachtet werden. Insbesondere zu den Auswirkungen von Antikonvulsiva liegen bislang inkonsistente Ergebnisse vor, sodass es vorschnell wäre, aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie auf negative Auswirkungen dieser Medikamente zu schließen. Wenngleich zu Lithium mehr Ergebnisse vorliegen, die auf einen positiven Effekt auf die WS hindeuten, fanden sich auch hier keine signifikanten Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur. Verlässliche Aussagen über die Auswirkung dieser Wirkstoffgruppe können daher nicht anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie abgeleitet werden und weitere Untersuchungen der Effekte von stimmungsstabilisierenden Medikamenten wie Lithium und Antikonvulsiva auf die WS bei BD sind nötig.

Zudem wurden die untersuchten Subgruppen innerhalb der BD-Erkrankten lediglich danach gebildet, ob ein bestimmter Wirkstoff eingenommen wurde oder nicht. Dabei wurde nicht berücksichtigt, ob und welche Überlappungen in der Medikation vorliegen. Ein sauberer Vergleich zwischen medikamentös behandelten und unbehandelten Betroffenen ist nur dann möglich, wenn der betrachtete Wirkstoff der Einzige ist, der von den Teilnehmenden eingenommen wird, da ansonsten Wechselwirkungen zwischen gleichzeitig eingenommenen Wirkstoffklassen nicht auszuschließen sind. Da viele BD-Erkrankte eine Vielzahl an psychopharmakologischen Wirkstoffen einnehmen, stellt die Akquise einer solchen Stichprobe eine nicht unerhebliche Herausforderung dar, ist für eine unverfälschte Beurteilung der Effekte der Medikamente auf die WS jedoch von Nöten.

Die untersuchten klinischen Variablen der BD-Erkrankten stellen eine mögliche Einflussgröße auf die Ergebnisse dar. So wurden unterschiedlich schwere Krankheitsverläufe als möglicher Grund für unterschiedlich ausgeprägte WS-Schäden diskutiert. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die betrachteten klinischen Variablen bei der Datenerhebung zu dem gleichen Zeitpunkt erfasst wurden, zudem auch die Medikation erhoben wurde. Es ist daher unklar, wie die Krankheitsausprägung vor Beginn der medikamentösen Einstellung der Betroffenen war. Daher können keine Schlüsse darüber gezogen werden, ob die Betroffenen tatsächlich bereits vor Einnahme der Medikamente eine geringere beziehungsweise höhere Krankheitsschwere aufwiesen. Um den Einfluss der Krankheitsschwere auf die Mikrostruktur der WS bei BD umfassend zu untersuchen, müssten klinische Variablen sowie DTI-Maße bei Betroffenen vor Einnahme jeglicher psychotropen Medikation sowie im Behandlungsverlauf erhoben werden.

Auch wurden BD-Erkrankte unabhängig von ihrer aktuellen Stimmungslage in die Analysen einbezogen. Zwar gibt es Befunde, dass die FA unabhängig von euthymer, depressiver oder manischer Stimmungslage bei BD-Erkrankten signifikant reduziert ist [167], jedoch wäre es für zukünftige Untersuchungen der Effekte der Medikation auf die WS interessant, die Stimmungslage der Betroffenen miteinzubeziehen.

Abschließend handelt es sich bei der vorliegenden Studie um ein Querschnittsdesign, weshalb es grundsätzlich nicht möglich ist, kausale Rückschlüsse aus den Ergebnissen abzuleiten. Sowohl um zu beurteilen, ob Schäden an der Mikrostruktur der WS als Folge der Erkrankung auftreten oder dieser vorausgehen, als auch ob vor oder nach Medikamenteneinnahme diese Schäden unterschiedlich stark ausgeprägt sind, sind mehr Untersuchungen im Longitudinaldesign nötig.

5 Fazit und Ausblick

Die BD ist eine Erkrankung, deren Pathophysiologie unter anderem in Hinblick auf Veränderungen der WS nach wie vor Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist. Dabei ist eine unverfälschte Beurteilung der Befunde notwendig, um verlässliche Aussagen über die neurobiologischen Korrelate der Erkrankung treffen zu können. Die Auswirkung psychopharmakologischer Medikamente stellt dabei eine besonders wichtige Variable dar, da ein Großteil der Betroffenen stimmungsstabilisierende Medikamente erhalten. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass sich WS-Schäden in charakteristischen Trakten, wie dem CC, auch unabhängig von der Einnahme häufig eingenommener Wirkstoffgruppen zeigen. Dabei ist von besonderem Interesse die Gruppe der untersuchten Teilnehmenden, die zum Untersuchungszeitpunkt keinerlei psychopharmakologische Medikation einnahmen und diese Unterschiede ebenfalls aufwies.

Bei dem Vergleich der BD-Erkrankten untereinander zeigten sich höhere FA-Werte bei der Subgruppe, die Lithium einnahm, während sich für die Betroffenen, die Antikonvulsiva einnahmen interessanterweise schlechtere Werte zeigten. Obwohl diese Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant blieben, könnten diese Befunde Hinweise auf positive beziehungsweise negative Auswirkungen bestimmter Wirkstoffgruppen auf neurobiologische Korrelate der BD geben. Wenngleich der klinische Nutzen dieser Medikamente zu einer häufigen Anwendung in der Behandlung der BD geführt hat, gilt es genauer zu untersuchen, ob sich die klinischen Vorteile auch in der Neurobiologie der Betroffenen widerspiegelt oder bestimmte Wirkstoffe gar destruktive Effekte aufweisen. Insbesondere die möglichen Implikationen über positive Effekte von Lithium sind ein faszinierender Ansatz, für den eine stetig wachsende Datenlage spricht und den es weiter zu verfolgen gilt. Um dies verlässlich beurteilen zu müssen, sind Langzeitstudien von Nöten, die die WS von BD-Erkrankten zu verschiedenen Zeitpunkten erfassen. Dabei wäre eine Stichprobe aus Teilnehmenden, welche zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung noch keinerlei psychopharmakologischer Medikamente erhalten haben, und im Verlauf der Untersuchung randomisiert einer Monotherapie mit einem Wirkstoff zugeteilt werden, die beste Methode, um saubere Vergleiche zwischen den einzelnen Wirkstoffgruppen ziehen zu können. Zudem wäre es interessant, verschiedene Remissionsstadien und Stimmungslagen der Betroffenen in die Erhebung miteinzubeziehen, um eine mögliche Interaktion dieser Variablen mit den Effekten der Medikation zu erfassen.

In der vorliegenden Arbeit wurde explorativ auf Zusammenhänge zwischen der WS und Lithiumeinnahmedauer und -dosis untersucht, wobei sich jedoch keine signifikanten Ergebnisse zeigten. Da die Anwendung von Lithium eine große Sorgfalt und Compliance seitens der Betroffenen benötigt und die Erhebung von Anwendungsdauer und Dosis der Medikation mittels Selbstangabe anfällig für falsche Werte ist, sind standardisierte Untersuchungsbedingungen dieser Parameter notwendig, um mögliche Einflüsse aufzudecken.

Insgesamt erlaubt die vorliegende Studie wichtige Rückschlüsse über die Beschaffenheit der WS bei BD-Erkrankten. Kongruent zu den bisherigen Erkenntnissen, dass die Erkrankung selbst mit Schäden bestimmter WS-Trakte einherzugehen scheint, konnte gezeigt werden, dass psychopharmakologische Medikamente diese Ergebnisse nicht beeinflussen und für die Interpretation von DTI-Befunden als Störvariable vernachlässigbar sind. Neben einem tiefergehenden Verständnis über die pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung birgt diese Erkenntnis ebenfalls diagnostische Relevanz, da WS-Veränderungen einen Biomarker für BD darstellen könnten, welche in Zukunft zur frühzeitigen Erkennung der Erkrankung, Unterscheidung verschiedener affektiver Erkrankungen oder als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf bestimmte Medikamente herangezogen werden könnten.

6 Literaturverzeichnis

1. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS (2007) Diffusion tensor imaging of the brain. Neurotherapeutics 4:316–329. doi: 10.1016/j.nurt.2007.05.011

2. Al-Sharif NB, Zavaliangos-Petropulu A, Narr KL (2024) A review of diffusion MRI in mood disorders: mechanisms and predictors of treatment response. Neuropsychopharmacology 50:211–229. doi: 10.1038/s41386-024-01894-3

3. Altamura M, Leccisotti I, Mollica A, Maddalena S, Altamura C, Moretti M, Bellomo A (2024) Inflammatory biomarkers, cognitive functioning, and brain imaging abnormalities in bipolar disorder: a systematic review. Clin Neuropsychiatry 21:32–62. doi: 10.36131/CNFIORITIEDITORE20240103

4. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5^{TM} (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Washington

5. Anand A, Li Y, Wang Y, Lowe MJ, Dzemidzic M (2009) Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. Psychiatry Res 171:189–198. doi: 10.1016/J.PSCYCHRESNS.2008.03.012

6. Andersson JLR, Sotiropoulos SN (2016) An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. Neuroimage 125:1063–1078. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2015.10.019

7. Andrew ER (1992) Nuclear magnetic resonance and the brain. Brain Topogr 5:129–133. doi: 10.1007/BF01129040

8. Armstrong RA (2014) When to use the Bonferroni correction. Ophthalmic Physiol Opt 34:502–508. doi: 10.1111/OPO.12131

9. Assaf Y, Pasternak O (2008) Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. J Mol Neurosci 34:51–61. doi: 10.1007/s12031-007-0029-0

10. Bahji A, Hawken ER, Sephery AA, Cabrera CA, Vazquez G (2019) ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive

therapy in bipolar depression. Acta Psychiatr Scand 139:214–226. doi: 10.1111/acps.12994

11. Balafar MA, Ramli AR, Saripan MI, Mashohor S (2010) Review of brain MRI image segmentation methods. Artif Intell Rev 33:261–274. doi: 10.1007/s10462-010-9155-0

12. Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Hennen J (2000) Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. J Affect Disord 61:13–22. doi: 10.1016/S0165-0327(99)00196-2

13. Barysheva M, Jahanshad N, Foland-Ross L, Altshuler LL, Thompson PM (2013) White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. Neuroimage Clin 2:558–568. doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.016

14. Basser PJ (1995) Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. NMR Biomed 8:333–344. doi: 10.1002/nbm.1940080707

15. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. Biophys J 66:259–267. doi: 10.1016/S0006-3495(94)80775-1

16. Basser PJ, Pierpaoli C (1996) Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. J Magn Reson B 111:209–219. doi: 10.1006/JMRB.1996.0086

17. Bauer M, Ströhle A (1999) Behandlungsstrategien bei prophylaxeresistenten bipolaren Störungen. Nervenarzt 70:587–599. doi: 10.1007/S001150050484

18. Baumann B, Normann C, Bielau H (2003) Neurobiologische Grundlagen bipolarer affektiver Erkrankungen. Nervenarzt 74:607–623. doi: 10.1007/S00115-003-1556-8

19. Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996) Manual for the Beck Depression Inventory-II. Psychological Corporation, San Antonio

20. Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Brady JM, Smith SM (2003) Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. Magn Reson Med 50:1077–1088. doi: 10.1002/mrm.10609

21. Bellani M, Balestrieri M, Soares JC, Yeh P-H, Tansella M, Brambilla P (2009) DTI studies of corpus callosum in bipolar disorder. Biochem Soc Trans 37:1096–1098. doi: 10.1042/BST0371096

22. Bellani M, Boschello F, Delvecchio G, Dusi N, Altamura CA, Ruggeri M, Brambilla P (2016) DTI and myelin plasticity in bipolar disorder: integrating neuroimaging and neuropathological findings. Front Psychiatry 7:21. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00021

23. Bellani M, Brambilla P (2011) Diffusion imaging studies of white matter integrity in bipolar disorder. Epidemiol Psychiatr Sci 20:137–140

24. Benedetti F, Bollettini I, Barberi I, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, Pirovano A, Lorenzi C, Falini A, Colombo C, Smeraldi E (2013) Lithium and GSK3-β promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 38:313–327. doi: 10.1038/npp.2012.172

25. Benedetti F, Yeh PH, Bellani M, Radaelli D, Nicoletti MA, Poletti S, Falini A, Dallaspezia S, Colombo C, Scotti G, Smeraldi E, Soares JC, Brambilla P (2011) Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. Biol Psychiatry 69:309–317. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.028

26. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. J Magn Reson Imaging 13:534–546. doi: 10.1002/jmri.1076

27. Bohlken J, Riedel-Heller S, Bauer M, Kostev K (2021) Bipolar disorder and outcomes of monotherapy with lithium, valproate, quetiapine, olanzapine, venlafaxine, and citalopram. Pharmacopsychiatry 54:126–130. doi: 10.1055/A-1348-1523

28. Bolton S, Warner J, Harriss E, Geddes J, Saunders KEA (2021) Bipolar disorder: trimodal age-at-onset distribution. Bipolar Disord 23:341–356. doi: 10.1111/BDI.13016

29. Bowden CL (2001) Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. Psychiatr Serv 52:51–55. doi: 10.1176/APPI.PS.52.1.51

30. Brambilla P, Bellani M, Yeh P-H, Soares J (2009) Myelination in bipolar patients and the effects of mood stabilizers on brain anatomy. Curr Pharm Des 15:2632–2636. doi: 10.2174/138161209788957519

31. Brambilla P, Macdonald AW, Sassi RB, Johnson MK, Mallinger AG, Carter CS, Soares JC (2007) Context processing performance in bipolar disorder patients. Bipolar Disord 9:230–237. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00398.x

32. Brown JA, Jackson BS, Burton CR, Hoy JE, Sweeney JA, Pearlson GD, Keshavan MS, Keedy SS, Gershon ES, Tamminga CA, Clementz BA, McDowell JE (2021) Reduced white matter microstructure in bipolar disorder with and without psychosis. Bipolar Disord 23:801–809. doi: 10.1111/BDI.13055

33. Bschor T, Baethge C, Grunze H, Lewitzka U, Scherk H, Severus E, Bauer M (2020) S3-Leitlinie Bipolare Störungen—1. Update 2019: Was ist neu in der Pharmakotherapie? Nervenarzt 91:216–221. doi: 10.1007/S00115-019-00852-5

34. Buoli M, Serati M, Altamura AC (2017) Biological aspects and candidate biomarkers for rapid-cycling in bipolar disorder: a systematic review. Psychiatry Res 258:565–575

35. Cade JFJ (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 2:349–352. doi: 10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x

36. Canales-Rodríguez EJ, Verdolini N, Alonso-Lana S, Argila-Plaza I, Rodriguez-Cano E, Montoro I, Garcia-Ruiz B, Jimenez E, Varo C, Lluch A, del Mar Bonnin C, Maluf S, Pujol M, Guarner NJ, Sarró S, Vieta E, Vilella E, Salvador R, Pomarol-Clotet E (2023) Widespread intra-axonal signal fraction abnormalities in bipolar disorder from multicompartment diffusion MRI: sensitivity to diagnosis, association with clinical features and pharmacologic treatment. Hum Brain Mapp 44:4605–4622. doi: 10.1002/HBM.26405

37. Carr HY, Purcell EM (1954) Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. Phys Rev 94:630–638. doi: 10.1103/PhysRev.94.630

38. Carter CJ (2007) Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation:

implications for oligodendrocyte viability. Neurochem Int 50:461–490. doi: 10.1016/J.NEUINT.2006.11.009

39. Caruana GF, Carruthers SP, Berk M, Rossell SL, Van Rheenen TE (2024) To what extent does white matter map to cognition in bipolar disorder? A systematic review of the evidence. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 128:110868. doi: 10.1016/J.PNPBP.2023.110868

40. Carvalho AF, Firth J, Vieta E (2020) Bipolar disorder. N Engl J Med 383:58–66. doi: 10.1056/NEJMRA1906193

41. Chaddock C, Barker GJ, Marshall N, Schulze K, Hall MH, Fern A, Walshe M, Bramon E, Chitnis XA, Murray R, McDonald C (2009) White matter microstructural impairments and genetic liability to familial bipolar I disorder. Br J Psychiatry 194:527–534. doi: 10.1192/BJP.BP.107.047498

42. Chen B, Wang JF, Hill BC, Young LT (1999) Lithium and valproate differentially regulate brain regional expression of phosphorylated CREB and c-Fos. Brain Res Mol Brain Res 70:45–53. doi: 10.1016/S0169-328X(99)00125-4

43. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, Manji HK (1999) The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. J Neurochem 72:879–882. doi: 10.1046/J.1471-4159.1999.720879.X

44. Corrado AC, Walsh JP (2016) Mechanisms underlying the benefits of anticonvulsants over lithium in the treatment of bipolar disorder. Neuroreport 27:131–135. doi: 10.1097/WNR.0000000000000510

45. Dagani J, Signorini G, Nielssen O, Bani M, Pastore A, Girolamo G De, Large M (2017) Meta-analysis of the interval between the onset and management of bipolar disorder. Can J Psychiatry 62:247–258. doi: 10.1177/0706743716656607

46. Dill J, Wang H, Zhou F, Li S (2008) Inactivation of glycogen synthase kinase 3 promotes axonal growth and recovery in the CNS. J Neurosci 28:8914–8928. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1178-08.2008

47. Dong D, Wang Y, Chang X, Jiang Y, Klugah-Brown B, Luo C, Yao D (2017) Shared abnormality of white matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: a comparative voxel-based meta-analysis. Schizophr Res 185:41–50. doi: 10.1016/J.SCHRES.2017.01.005

48. Einstein A (1905) Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen [AdP 17, 549 (1905)], Annalen der Physik. John Wiley & Sons, Ltd

49. Erten E (2021) Acute and maintenance treatment of bipolar depression. Noro Psikiyatr Ars 58:31–40. doi: 10.29399/NPA.27408

50. Escelsior A, Inuggi A, Sterlini B, Bovio A, Marenco G, Bode J, Favilla L, Tardito S, Altosole T, Pereira da Silva B, Fenoglio D, Filaci G, Amore M, Serafini G (2024) T-cell immunophenotype correlations with cortical thickness and white matter microstructure in bipolar disorder. J Affect Disord 348:179–190. doi: 10.1016/J.JAD.2023.12.054

51. Espanhol JCL, Vieira-Coelho MA (2022) Effects of lithium use on the white matter of patients with bipolar disorder - a systematic review. Nord J Psychiatry 76:1–11. doi: 10.1080/08039488.2021.1921264

52. Favre P, Pauling M, Stout J et al (2019) Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: evidence from mega- and meta-analyses across 3033 individuals. Neuropsychopharmacology 44:2285–2293. doi: 10.1038/s41386-019-0485-6

53. Feldman HM, Yeatman JD, Lee ES, Barde LHF, Gaman-Bean S (2010) Diffusion tensor imaging: a review for pediatric researchers and clinicians. J Dev Behav Pediatr 31:346–356. doi: 10.1097/DBP.0B013E3181DCAA8B

54. Fern R, Ransom BR, Stys PK, Waxman SG (1993) Pharmacological protection of CNS white matter during anoxia: actions of phenytoin, carbamazepine and diazepam. J Pharmacol Exp Ther 266:1549–1555

55. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, Whiteford HA (2016) The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Bipolar Disord 18:440–450. doi: 10.1111/BDI.12423

56. Fornaro M, Anastasia A, Novello S, Fusco A, Solmi M, Monaco F, Veronese N, De Berardis D, de Bartolomeis A (2018) Incidence, prevalence and clinical correlates of antidepressant-emergent mania in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. Bipolar Disord 20:195–227. doi: 10.1111/BDI.12612

57. Forte A, Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH, Pompili M, Girardi P (2015) Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. J Affectt Disord 178:71–78. doi: 10.1016/J.JAD.2015.02.011

58. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN (2013) A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. Bipolar Disord 15:115–137

59. Freland L, Beaulieu JM (2012) Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. Front Mol Neurosci 5:14. doi: 10.3389/fnmol.2012.00014

60. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Grunze H, Mintz J, Post RM, Suppes T (2009) Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. Am J Psychiatry 166:164–172. doi: 10.1176/APPI.AJP.2008.08030322

61. Furlan R, Melloni E, Finardi A, Vai B, Di Toro S, Aggio V, Battistini L, Borsellino G, Manfredi E, Falini A, Colombo C, Poletti S, Benedetti F (2019) Natural killer cells protect white matter integrity in bipolar disorder. Brain Behav Immun 81:410–421. doi: 10.1016/J.BBI.2019.06.037

62. Germaná C, Kempton MJ, Sarnicola A, Christodoulou T, Haldane M, Hadjulis M, Girardi P, Tatarelli R, Frangou S (2010) The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 122:481–487. doi: 10.1111/J.1600-0447.2010.01582.X

63. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM (2004) Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry 161:1537–1547. doi: 10.1176/APPI.AJP.161.9.1537

64. Gildengers AG, Butters MA, Aizenstein HJ, Marron MM, Emanuel J, Anderson SJ, Weissfeld LA, Becker JT, Lopez OL, Mulsant BH, Reynolds CF (2015) Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. Bipolar Disord 17:248–256. doi: 10.1111/BDI.12260

65. Gitlin M (2006) Treatment-resistant bipolar disorder. Mol Psychiatry 11:227–240. doi: 10.1038/sj.mp.4001793

66. González Ballester MÁ, Zisserman AP, Brady M (2002) Estimation of the partial volume effect in MRI. Med Image Anal 6:389–405. doi: 10.1016/S1361-8415(02)00061-0

67. Greil W, Kleindienst Nikolaus D-S, Erazo Natalia D-P, Müller-Oerlinghausen B (1998) Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 18:455–460. doi: 10.1097/00004714-199812000-00007.

68. Grimes CA, Jope RS (2001) The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling. Prog Neurobiol 65:391–426. doi: 10.1016/S0301-0082(01)00011-9

69. Grover VPB, Tognarelli JM, Crossey MME, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJW (2015) Magnetic resonance imaging: principles and techniques: lessons for clinicians. J Clin Exp Hepatol 5:246–255. doi: 10.1016/j.jceh.2015.08.001.

70. Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML (2012) Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. Bipolar Disord 14:375–410. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01023.x

71. Haggarty SJ, Karmacharya R, Perlis RH (2021) Advances toward precision medicine for bipolar disorder: mechanisms & molecules. Mol Psychiatry 26:168–185. doi: 10.1038/S41380-020-0831-4

72. Hamm C, Queissner R, Pilz R, Birner A, Platzer M, Fellendorf F, Maget A, Bengesser S, Dalkner N, Reininghaus B, Reininghaus E (2018) Zusammenhang zwischen der Einnahme von Lithium und neuroradiologischen Veränderungen bei der bipolar

affektiven Störung: Gibt es Hinweise auf ein klinisches Ansprechen? Fortschr Neurol Psychiatr 87:483–491. doi: 10.1055/a-0637-1820

73. Haukvik UK, Gurholt TP, Nerland S et al (2022) In vivo hippocampal subfield volumes in bipolar disorder-a mega-analysis from The Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis Bipolar Disorder Working Group. Hum Brain Mapp 43:385–398. doi: 10.1002/HBM.25249

74. Haussmann R, Lewitzka U, Severus E, Bauer M (2017) Sachgerechte Behandlung affektiver Störungen mit Lithium. Nervenarzt 88:1323–1334. doi: 10.1007/s00115-017-0421-0.

75. Hautzinger M, Kühner C, Keller F, Beck AT (2006) Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision. Pearson, Frankfurt am Main

76. He H, Hu C, Ren Z, Bai L, Gao F, Lyu J (2020) Trends in the incidence and DALYs of bipolar disorder at global, regional, and national levels: results from the global burden of Disease Study 2017. J Psychiatr Res 125:96–105. doi: 10.1016/J.JPSYCHIRES.2020.03.015

77. Hellige JB, Taylor KB, Lesmes L, Peterson S (1998) Relationships between brain morphology and behavioral measures of hemispheric asymmetry and interhemispheric interaction. Brain Cogn 36:158–192. doi: 10.1006/brcg.1997.0951

78. Heng S, Song AW, Sim K (2010) White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies. J Neural Transm (Vienna) 117:639–654. doi: 10.1007/s00702-010-0368-9

79. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA (2011) MatchIt: nonparametric preprocessing for parametric causal inference. J Stat Softw 42:1–28. doi: 10.18637/JSS.V042.I08

80. Hu R, Stavish C, Leibenluft E, Linke JO (2020) White matter microstructure in individuals with and at risk for bipolar disorder: evidence for an endophenotype from a voxel-based meta-analysis. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 5:1104–1113. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.06.007

81. Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, Calabresi PA, Pekar JJ, van Zijl PCM, Mori S (2008) Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. Neuroimage 39:336–347. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.053

82. Jackson-Koku G (2016) Beck Depression Inventory. Occup Med (Lond) 66:174–175. doi: 10.1093/OCCMED/KQV087

83. Jenkins LM, Barba A, Campbell M, Lamar M, Shankman SA, Leow AD, Ajilore O, Langenecker SA (2016) Shared white matter alterations across emotional disorders: a voxel-based meta-analysis of fractional anisotropy. Neuroimage Clin 12:1022–1034. doi: 10.1016/J.NICL.2016.09.001

84. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM (2012) FSL. Neuroimage 62:782–790. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.

85. Ji E, Guevara P, Guevara M, Grigis A, Labra N, Sarrazin S, Hamdani N, Bellivier F, Delavest M, Leboyer M, Tamouza R, Poupon C, Mangin JF, Houenou J (2019a) Increased and decreased superficial white matter structural connectivity in schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Bull 45:1367–1378. doi: 10.1093/SCHBUL/SBZ015

86. Ji E, Lejuste F, Sarrazin S, Houenou J (2019b) From the microscope to the magnet: disconnection in schizophrenia and bipolar disorder. Neurosci Biobehav Rev 98:47–57. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.01.005.

87. Jiang X, Guo Y, Jia L, Zhu Y, Sun Q, Kong L, Wu F, Tang Y (2022) Altered levels of plasma inflammatory cytokines and white matter integrity in bipolar disorder patients with suicide attempts. Front Psychiatry 13:861881. doi: 10.3389/FPSYT.2022.861881

88. Jones DK, Knösche TR, Turner R (2013) White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. Neuroimage 73:239–254. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.081

89. Joshi A, Bow A, Agius M (2019) Pharmacological therapies in bipolar disorder: a review of current treatment options. Psychiatr Danub 31:595–603

90. Kafantaris V, Spritzer L, Doshi V, Saito E, Szeszko PR (2017) Changes in white matter microstructure predict lithium response in adolescents with bipolar disorder. Bipolar Disord 19:587–594. doi: 10.1111/bdi.12544

91. Kato T, Inubushi T, Kato N (2000) Prediction of lithium response by 31P-MRS in bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol 3:83–85. doi: 10.1017/S1461145799001674.

92. Kessing LV, Andersen PK, Vinberg M (2018) Risk of recurrence after a single manic or mixed episode - a systematic review and meta-analysis. Bipolar Disord 20:9–17. doi: 10.1111/bdi.12593.

93. Kessing LV, Willer I, Andersen PK, Bukh JD (2017) Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Bipolar Disord 19:324–335. doi: 10.1111/bdi.12513.

94. Kircher T, Wöhr M, Nenadic I, Schwarting R, Schratt G, Alferink J, Culmsee C, Garn H, Hahn T, Bertram Müller-Myhsok, Dempfle A, Hahmann M, Jansen A, Pfefferle P, Renz H, Rietschel M, Witt SH, Nöthen M, Krug A, Dannlowski U (2019) Neurobiology of the major psychoses: a translational perspective on brain structure and function-the FOR2107 consortium. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 269:949–962. doi: 10.1007/s00406-018-0943-x

95. Klein PS, Melton DA (1996) A molecular mechanism for the effect of lithium on development. Proc Natl Acad Sci U S A 93:8455–8459. doi: 10.1073/pnas.93.16.8455.

96. Kleine-Budde K, Touil E, Moock J, Bramesfeld A, Kawohl W, Rössler W (2014) Cost of illness for bipolar disorder: a systematic review of the economic burden. Bipolar Disord 16:337–353. doi: 10.1111/bdi.12165.

97. van der Knaap LJ, van der Ham IJM (2011) How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. Behav Brain Res 223:211–221. doi: 10.1016/J.BBR.2011.04.018

98. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N et al (2020) White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. Mol Psychiatry 25:883–895. doi: 10.1038/S41380-019-0553-7

99. Kurumaji A, Itasaka M, Uezato A, Takiguchi K, Jitoku D, Hobo M, Nishikawa T (2017) A distinctive abnormality of diffusion tensor imaging parameters in the fornix of patients with bipolar II disorder. Psychiatry Res Neuroimaging 266:66–72. doi: 10.1016/j.pscychresns.2017.06.005.

100. Lee DK, Lee H, Ryu V, Kim SW, Ryu S (2022) Different patterns of white matter microstructural alterations between psychotic and non-psychotic bipolar disorder. PLoS One 17:e0265671. doi: 10.1371/journal.pone.0265671

101. Lee JG, Woo YS, Park SW, Seog D-H, Seo MK, Bahk W-M (2022) Neuromolecular etiology of bipolar disorder: possible therapeutic targets of mood stabilizers. Clin Psychopharmacol Neurosci 20:228–239. doi: 10.9758/CPN.2022.20.2.228

102. Lehrl S (2005) Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, 5., unveränd. Aufl. Spitta Verlag, Balingen

103. Leopold S, Quante A (2023) Auswirkungen von Lithium, Valproat, Carbamazepin und Antipsychotika auf die Kognition bei bipolarer Störung – ein systematisches Review. Nervenarzt 94:417–424. doi: 10.1007/s00115-023-01454-y.

104. Li X, Ketter TA, Frye MA (2002) Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? J Affect Disord 69:1–14. doi: 10.1016/S0165-0327(00)00361-X

105. Lin Y, Maihofer AX, Stapp E et al (2021) Clinical predictors of non-response to lithium treatment in the Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD) study. Bipolar Disord 23:821–831. doi: 10.1111/BDI.13078

106. Luders E, Thompson PM, Toga AW (2010) The development of the corpus callosum in the healthy human brain. J Neurosci 30:10985–10990. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5122-09.2010

107. Lukasiewicz M, Gerard S, Besnard A, Falissard B, Perrin E, Sapin H, Tohen M, Reed C, Azorin JM (2013) Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort. Int J Methods Psychiatr Res 22:46–58. doi: 10.1002/MPR.1379

108. Macritchie KAN, Lloyd AJ, Bastin ME, Vasudev K, Gallagher P, Eyre R, Marshall I, Wardlaw JM, Ferrier IN, Moore PB, Young AH (2010) White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. Br J Psychiatry 196:52–58. doi: 10.1192/bjp.bp.108.058586

109. Magioncalda P, Martino M (2022) A unified model of the pathophysiology of bipolar disorder. Mol Psychiatry 27:202–211. doi: 10.1038/s41380-021-01091-4

110. Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR (2010) A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. Neurosci Biobehav Rev 34:533–554. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.012

111. Maj M, Pirozzi R, Starace F (1989) Previous pattern of course of the illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. J Affect Disord 17:237–241. doi: 10.1016/0165-0327(89)90005-0

112. Manelis A, Soehner A, Halchenko YO, Satz S, Ragozzino R, Lucero M, Swartz HA, Phillips ML, Versace A (2021) White matter abnormalities in adults with bipolar disorder type-II and unipolar depression. Sci Rep 11:7541. doi: 10.1038/S41598-021-87069-2

113. Manji HK, Moore GJ, Chen G (2000) Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. Biol Psychiatry 48:740–754. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00979-3

114. Masuda Y, Okada G, Takamura M, Shibasaki C, Yoshino A, Yokoyama S, Ichikawa N, Okuhata S, Kobayashi T, Yamawaki S, Okamoto Y (2020) White matter abnormalities and cognitive function in euthymic patients with bipolar disorder and major depressive disorder. Brain Behav 10:e01868. doi: 10.1002/BRB3.1868

115. McDonald C (2015) Brain structural effects of psychopharmacological treatment in bipolar disorder. Curr Neuropharmacol 13:445–457. doi: 10.2174/1570159x13666150403231654

116. McIntosh AM, Maniega SM, Lymer GKS, McKirdy J, Hall J, Sussmann JED, Bastin ME, Clayden JD, Johnstone EC, Lawrie SM (2008) White matter tractography in

bipolar disorder and schizophrenia. Biol Psychiatry 64:1088–1092. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2008.07.026

117. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, Malhi GS, Nierenberg AA, Rosenblat JD, Majeed A, Vieta E, Vinberg M, Young AH, Mansur RB (2020) Bipolar disorders. Lancet 396:1841–1856. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0

118. McKnight RF, Bilderbeck AC, Miklowitz DJ, Hinds C, Goodwin GM, Geddes JR (2017) Longitudinal mood monitoring in bipolar disorder: course of illness as revealed through a short messaging service. J Affect Disord 223:139–145. doi: 10.1016/J.JAD.2017.07.029

119. McQuillin A, Rizig M, Gurling HMD (2007) A microarray gene expression study of the molecular pharmacology of lithium carbonate on mouse brain mRNA to understand the neurobiology of mood stabilization and treatment of bipolar affective disorder. Pharmacogenet Genomics 17:605–617. doi: 10.1097/FPC.0b013e328011b5b2.

120. Meinert S, Repple J, Nenadic I et al (2019) Reduced fractional anisotropy in depressed patients due to childhood maltreatment rather than diagnosis. Neuropsychopharmacology 44:2065–2072. doi: 10.1038/s41386-019-0472-y

121. Merboldt KD, Hanicke W, Frahm J (1985) Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. J Magn Reson Imaging 64:479–486. doi: 10.1016/0022-2364(85)90111-8

122. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, Kessler RC (2007) Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry 64:543–552. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.543.

123. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells E, Zarkov Z (2011) Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry 68:241–151. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12

124. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, Faulk MW, Koch S, Glitz DA, Jolkovsky L, Manji HK (2000) Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? Biol Psychiatry 48:1–8. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00252-3

125. Mori S, Wakana S, Van Zijl PC, Nagae-Poetscher LM (2005) MRI Atlas of Human White Matter, 1. Aufl. Elsevier, Amsterdam

126. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, Tsuruda J, Norman D (1990) Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. Radiology 176:439–445. doi: 10.1148/radiology.176.2.2367658.

127. O'Donnell LJ, Westin CF (2011) An introduction to diffusion tensor image analysis. Neurosurg Clin N Am 22:185–196. doi: 10.1016/j.nec.2010.12.004.

128. Oguz I, Farzinfar M, Matsui J, Budin F, Liu Z, Gerig G, Johnson HJ, Styner MA (2014) DTIPrep: quality control of diffusion-weighted images. Front Neuroinform 8:4. doi: 10.3389/fninf.2014.00004

129. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ et al (2013) The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. Am J Psychiatry 170:1249–1262. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13020185.

130. Peferoen L, Kipp M, van der Valk P, van Noort JM, Amor S (2014) Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system. Immunology 141:302–313. doi: 10.1111/imm.12163.

131. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003) Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. Biol Psychiatry 54:515–528. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00171-9

132. Phillips ML, Swartz HA (2014) A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. Am J Psychiatry 171:829–843. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13081008.

133. Phillips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ (2008) Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. Am J Psychiatry 165:313–320. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07071066

134. Pierpaoli C, Basser PJ (1996a) Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. Magn Reson Med 36:893–906. doi: 10.1002/mrm.1910360612

135. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G (1996b) Diffusion tensor MR imaging of the human brain. Radiology 201:637–648. doi: 10.1148/radiology.201.3.8939209

136. Pinto JV, Passos IC, Librenza-Garcia D, Marcon G, Schneider MA, Conte JH, da Silva JPA, Lima LP, Quincozes-Santos A, Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F (2018) Neuron-glia Interaction as a possible pathophysiological mechanism of bipolar disorder. Curr Neuropharmacol 16:519–532. doi: 10.2174/1570159x15666170828170921

137. Plewes DB, Kucharczyk W (2012) Physics of MRI: a primer. J Magn Reson Imaging 35:1038–1054. doi: 10.1002/jmri.23642

138. Post RM, Ketter TA, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Leverich GS, Marangell LB, Callahan AM, George MS, Frye MA (1996) The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. Psychopharmacology (Berl) 128:115–129. doi: 10.1007/s002130050117

139. Quiroz JA, MacHado-Vieira R, Zarate CA, Manji HK (2010) Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects. Neuropsychobiology 62:50–60. doi: 10.1159/000314310

140. Radue EW, Weigel M, Wiest R, Urbach H (2016) Introduction to magnetic resonance imaging for neurologists. Continuum (Minneap Minn) 22:1379–1398. doi: 10.1212/CON.0000000000000391

141. Rajkowska G (2002) Cell pathology in bipolar disorder. Bipolar Disord 4:105–116. doi: 10.1034/J.1399-5618.2002.01149.X

142. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW (2010) Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. Mol Psychiatry 15:384–392. doi: 10.1038/mp.2009.47

143. Raybaud C (2010) The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation. Neuroradiology 52:447–477. doi: 10.1007/s00234-010-0696-3

144. Reinares M, Rosa AR, Franco C, Goikolea JM, Fountoulakis K, Siamouli M, Gonda X, Frangou S, Vieta E (2013) A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. Int J Neuropsychopharmacol 16:485–496. doi: 10.1017/S1461145712000491

145. Romero S, de la Serna E, Baeza I, Valli I, Pariente JC, Picado M, Bargalló N, Sugranyes G, Castro-Fornieles J (2022) Altered white matter integrity at illness onset in adolescents with a first episode of psychosis. Front Psychiatry 13:876793. doi: 10.3389/fpsyt.2022.876793

146. Rybakowski J (2020) Lithium treatment - the state of the art for 2020. Psychiatr Pol 54:1047–1066. doi: 10.12740/PP/128340

147. Rybakowski JK (2022) Antiviral, immunomodulatory, and neuroprotective effect of lithium. J Integr Neurosci 21:68. doi: 10.31083/j.jin2102068

148. Saglam Y, Oz A, Yildiz G, Ermis C, Kargin OA, Arslan S, Karacetin G (2023) Can diffusion tensor imaging have a diagnostic utility to differentiate early-onset forms of bipolar disorder and schizophrenia: a neuroimaging study with explainable machine learning algorithms. Psychiatry Res Neuroimaging 335:111696. doi: 10.1016/J.PSCYCHRESNS.2023.111696

149. Sani G, Perugi G, Tondo L (2017) Treatment of bipolar disorder in a lifetime perspective: is lithium still the best choice? Clin Drug Investig 37:713–727. doi: 10.1007/s40261-017-0531-2

150. Santos JPL, Bertocci M, Bebko G, Goldstein T, Kim T, Iyengar S, Bonar L, Gill M, Merranko J, Yendiki A, Birmaher B, Phillips ML, Versace A (2022a) White matter correlates of early-onset bipolar illness and predictors of one-year recurrence of

depression in adults with bipolar disorder. J Clin Med 11:3432. doi: 10.3390/JCM11123432/S1

151. Santos JPL, Versace A, Stiffler RS, Aslam HA, Lockovich JC, Bonar L, Bertocci M, Iyengar S, Bebko G, Skeba A, Gill MK, Monk K, Hickey MB, Birmaher B, Phillips ML (2022b) White matter predictors of worsening of subthreshold hypomania severity in non-bipolar young adults parallel abnormalities in individuals with bipolar disorder. J Affect Disord 306:148–156. doi: 10.1016/J.JAD.2022.03.039

152. Sarantidis D, Waters B (1981) Predictors of lithium prophylaxis effectiveness. Prog Neuropsychopharmacol 5:507–510. doi: 10.1016/0364-7722(81)90035-7

153. Severus E, Bauer · M, Carus CG (2014) Bipolare Störungen im DSM-5. Nervenarzt 85:543–547. doi: 10.1007/s00115-013-3987-1

154. Smith SM (2002) Fast robust automated brain extraction. Hum Brain Mapp 17:143–155. doi: 10.1002/hbm.10062

155. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TEJ (2006) Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. Neuroimage 31:1487–1505. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024

156. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. Neuroimage 23:208–219. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051

157. Snitow ME, Bhansali RS, Klein PS (2021) Lithium and therapeutic targeting of GSK-3. Cells 10:255. doi: 10.3390/cells10020255

158. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH (2002) Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. Neuroimage 17:1429–1436. doi: 10.1006/nimg.2002.1267

159. Spisák T, Spisák Z, Zunhammer M, Bingel U, Smith S, Nichols T, Kincses T (2019) Probabilistic TFCE: A generalized combination of cluster size and voxel intensity to increase statistical power. Neuroimage 185:12–26. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.09.078

160. Stambolic V, Ruel L, Woodgett JR (1996) Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. Curr Biol 6:1664–1668. doi: 10.1016/S0960-9822(02)70790-2

161. Stejskal EO, Tanner JE (1965) Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. J Chem Phys 42:288–292. doi: 10.1063/1.1695690

162. Stoll AL, Banov M, Kolbrener M, Mayer P V, Tohen M, Strakowski SM, Castillo J, Suppes T, Cohen BM (1994) Neurologic factors predict a favorable valproate response in bipolar and schizoaffective disorders. J Clin Psychopharmacol 14:311–313

163. Sussmann JE, Lymer GKS, Mckirdy J, Moorhead TWJ, Maniega SM, Job D, Hall J, Bastin ME, Johnstone EC, Lawrie SM, Mcintosh AM (2009) White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. Bipolar Disord 11:11–18. doi: 10.1111/J.1399-5618.2008.00646.X

164. Tanrıkulu AB, İnanlı İ, Arslan S, Çalışkan AM, Çiçek İE, Eren İ (2022) White matter characteristics in the early and late stages of bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. J Affect Disord 308:353–359. doi: 10.1016/J.JAD.2022.04.002

165. Taylor DG, Bushell MC (1985) The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. Phys Med Biol 30:345–349. doi: 10.1088/0031-9155/30/4/009

166. Thiel K, Lemke H, Winter A et al (2024) White and gray matter alterations in bipolar I and bipolar II disorder subtypes compared with healthy controls - exploring associations with disease course and polygenic risk. Neuropsychopharmacology 49:814–823. doi: 10.1038/s41386-024-01812-7

167. Thiel K, Meinert S, Winter A et al (2023) Reduced fractional anisotropy in bipolar disorder v. major depressive disorder independent of current symptoms. Psychol Med 53:4592–4602. doi: 10.1017/S0033291722001490

168. Thompson PM, Jahanshad N, Ching CRK et al (2020) ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. Transl Psychiatry 10:100. doi: 10.1038/S41398-020-0705-1

169. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S (2003) Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. Lancet 362:798–805. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14289-4

170. Townsend J, Altshuler LL (2012) Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. Bipolar Disord 14:326–339. doi: 10.1111/J.1399-5618.2012.01021.X

171. Uranova NA, Orlovskaya D, Vikhreva O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V, Rachmanova V (2001) Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. Brain Res Bull 55:597–610. doi: 10.1016/S0361-9230(01)00528-7

172. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI (2004) Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. Schizophr Res 67:269–275. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00181-6

173. Valdés-Tovar M, Rodríguez-Ramírez AM, Rodríguez-Cárdenas L, Sotelo-Ramírez CE, Camarena B, Sanabrais-Jiménez MA, Solís-Chagoyán H, Argueta J, López-Riquelme GO (2022) Insights into myelin dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. World J Psychiatry 12:264–285. doi: 10.5498/WJP.V12.I2.264

174. Valizadeh P, Cattarinussi G, Sambataro F, Brambilla P, Delvecchio G (2023) Neuroimaging alterations associated with medication use in early-onset bipolar disorder: an updated review. J Affect Disord 339:984–997. doi: 10.1016/J.JAD.2023.07.098

175. Vederine FE, Wessa M, Leboyer M, Houenou J (2011) A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35:1820–1826. doi: 10.1016/J.PNPBP.2011.05.009

176. Verdolini N, Hidalgo-Mazzei D, Del Matto L, Muscas M, Pacchiarotti I, Murru A, Samalin L, Aedo A, Tohen M, Grunze H, Young AH, Carvalho AF, Vieta E (2021) Long-term treatment of bipolar disorder type I: a systematic and critical review of clinical guidelines with derived practice algorithms. Bipolar Disord 23:324–340. doi: 10.1111/bdi.13040

177. Videtta G, Squarcina L, Rossetti MG, Brambilla P, Delvecchio G, Bellani M (2023) White matter modifications of corpus callosum in bipolar disorder: a DTI tractography review. J Affect Disord 338:220–227. doi: 10.1016/J.JAD.2023.06.012

178. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande I (2018) Bipolar disorders. Nat Rev Dis Primers 4:18008. doi: 10.1038/nrdp.2018.8

179. Vogelbacher C, Möbius TWD, Sommer J, Schuster V, Dannlowski U, Kircher T, Dempfle A, Jansen A, Bopp MHA (2018) The Marburg-Münster Affective Disorders Cohort Study (MACS): a quality assurance protocol for MR neuroimaging data. Neuroimage 172:450–460. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2018.01.079

180. Volkmann C, Bschor T, Köhler S (2020) Lithium treatment over the lifespan in bipolar disorders. Front Psychiatry 11:377. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00377

181. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, Hua K, Zhang J, Jiang H, Dubey P, Blitz A, van Zijl P, Mori S (2007) Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. Neuroimage 36:630–644. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.049

182. Walden J, Normann C, Langosch J, Grunze H (1999) Wirksamkeitsprädiktoren für Phasenprophylaktika (Stimmungsstabilisierer) bei bipolaren affektiven Störungen. Fortschr Neurol Psychiatr 67:75–80. doi: 10.1055/s-2007-993984

183. Walterfang M, Malhi GS, Wood AG, Reutens DC, Chen J, Barton S, Yücel M, Velakoulis D, Pantelis C (2009) Corpus callosum size and shape in established bipolar

affective disorder. Aust N Z J Psychiatry 43:838–845. doi: 10.1080/00048670903107534

184. Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Qiu M, Gong G, Pittman BP, Jones MM, Shah MP, Spencer L, Papademetris X, Constable RT, Blumberg HP (2008a) Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. Br J Psychiatry 193:126–129. doi: 10.1192/BJP.BP.107.048793

185. Wang F, Kalmar JH, Edmiston E, Chepenik LG, Bhagwagar Z, Spencer L, Pittman B, Jackowski M, Papademetris X, Constable RT, Blumberg HP (2008b) Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. Biol Psychiatry 64:730–733. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.001

186. Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EE, Tie K, Gong G, Shah MP, Jones M, Uderman J, Constable RT, Blumberg HP (2009) Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. Biol Psychiatry 66:516–521. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2009.03.023

187. Wessa M, Houenou J, Leboyer M, Chanraud S, Poupon C, Martinot JL, Paillère-Martinot ML (2009) Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. Bipolar Disord 11:504–514. doi: 10.1111/J.1399-5618.2009.00718.X

188. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE (2014) Permutation inference for the general linear model. Neuroimage 92:381–397. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.01.060

189. Wise T, Radua J, Nortje G, Cleare AJ, Young AH, Arnone D (2016) Voxel-based meta-analytical evidence of structural disconnectivity in major depression and bipolar disorder. Biol Psychiatry 79:293–302. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2015.03.004

190. Wittchen H-U, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997) SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I. Hogrefe, Göttingen

191. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM (2009) Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. Neuroimage 45:173–186. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055

192. Xu E, Nguyen L, Hu R, Stavish CM, Leibenluft E, Linke JO (2022) The uncinate fasciculus in individuals with and at risk for bipolar disorder: a meta-analysis. J Affect Disord 297:208–216. doi: 10.1016/J.JAD.2021.10.045

193. Xu M, Zhang W, Hochwalt P, Yang C, Liu N, Qu J, Sun H, DelBello MP, Lui S, Nery FG (2022) Structural connectivity associated with familial risk for mental illness: a meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in relatives of patients with severe mental disorders. Hum Brain Mapp 43:2936–2950. doi: 10.1002/HBM.25827

194. Yang C, Li L, Hu X, Luo Q, Kuang W, Lui S, Huang X, Dai J, He M, Kemp GJ, Sweeney JA, Gong Q (2019) Psychoradiologic abnormalities of white matter in patients with bipolar disorder: diffusion tensor imaging studies using tract-based spatial statistics. J Psychiatry Neurosci 44:32. doi: 10.1503/jpn.170221

195. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry 133:429–435. doi: 10.1192/bjp.133.5.429

196. Yousaf T, Dervenoulas G, Politis M (2018) Advances in MRI methodology. Int Rev Neurobiol 141:31–76. doi: 10.1016/BS.IRN.2018.08.008

197. Zhou Z, Xu Z, Lai W, Chen X, Zeng L, Qian L, Liu X, Jiang W, Zhang Y, Hou G (2024) Reduced myelin content in bipolar disorder: a study of inhomogeneous magnetization transfer. J Affect Disord 356:363–370. doi: 10.1016/j.jad.2024.04.012

198. Zhu T, Simonetti A, Ouyang M, Kurian S, Saxena J, Soares JC, Saxena K, Huang H (2023) Disrupted white matter microstructure correlates with impulsivity in children and adolescents with bipolar disorder. J Psychiatr Res 158:71–80. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.12.033

7 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Univ.- Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski bedanken. Er hat mir die Mitarbeit an diesem spannenden Projekt in der Translationalen Psychiatrie Münster ermöglicht, die ich als unglaublich lehrreich und bereichernd erlebt habe. Durch seine fachliche Expertise und Unterstützung konnte ich diese Arbeit erst schreiben und habe dabei sehr viel über wissenschaftliches Arbeiten gelernt.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Betreuerin M.Sc. Katharina Thiel, die mich bei dieser Arbeit sehr engagiert, kompetent und geduldig unterstützt hat und mir zu jedem Zeitpunkt eine außerordentliche Hilfe war. Ich habe die Zusammenarbeit sowohl fachlich als auch menschlich immer sehr geschätzt und hatte durch ihre Anregungen, Ideen und Ermutigungen viel Spaß bei der Erstellung dieser Arbeit. Vielen herzlichen Dank für diese lehrreiche und schöne Zeit!

Außerdem möchte ich meiner Arbeitsgruppe sowie allen anderen Mitarbeitenden in der Translationalen Psychiatrie für die schöne gemeinsame Zeit danken. Ich konnte mich immer auf das Engagement und die fachliche Expertise meiner Teammitglieder verlassen und habe zudem eine außergewöhnlich schöne Arbeitsatmosphäre erleben dürfen. Ich habe mich in meiner Zeit am Institut stets sehr wohl gefühlt und blicke sehr dankbar und glücklich auf diese Zeit zurück.

Zudem bedanke ich mich bei allen Teilnehmenden, die sich die Zeit genommen haben, an dieser Studie mitzuwirken. Nur durch sie ist diese Arbeit überhaupt möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanke. Danke, dass ihr mich auf diesem Weg unterstützt habt und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standet. Ich habe mich immer bestärkt und ermutigt gefühlt und das war mir bei dieser Herausforderung eine große Stütze. Insbesondere meinen Eltern danke ich für alles, was sie mir ermöglicht haben und dass ich mich immer auf sie verlassen konnte. Ohne euch hätte ich diese Arbeit niemals schreiben können und ich bin euch sehr dankbar!

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Kathrin Marie Rüb
Geburtsjahr:	07.03.1995
Geburtsort:	Essen
Nationalität:	deutsch
Anschrift:	Friedrich-Springoum-Straße 50, 40237 Düsseldorf
Kontakt:	k_rueb04@uni-muenster.de
	015778976417

Bildungsweg

04/2017 – 05/2024	Studium der Humanmedizin an der Universität Münster
10/2015 – 04/2017	Studium B.Sc. Psychologie an der Universität Münster
10/2013 – 04/2015	Studium der Humanmedizin an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
08/2005 – 06/2013	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife am Otto-Pankok-Gymnasium

Berufserfahrung

Seit 12/2024	Assistenzärztin für Psychiatrie und Psychotherapie, Alexius/Josef Krankenhaus Neuss
09/2024 – 10/2024	Assistenzärztin für Dermatologie, Fachklinik Hornheide
Seit 07/2020	Anfertigung der Dissertation am Institut für Translationalen Psychiatrie (Universitätsklinikum Münster)
08/2020 – 02/22	Studentische Hilfskraft am Christophorus-Klinikum Coesfeld
08/2018 – 09/2018	Freiwilligenarbeit bei Consortium for Health Action, Kambotscha

11/2016 – 02/2019	Studentische Hilfskraft am Institut für medizinische Psychologie und Systemneurowissenschaften Münster
04/2016 – 07/2016	Praktikum am Institut für medizinische Psychologie und Systemneurowissenschaften Münster

Sprachkenntnisse

Deutsch	Muttersprache
Englisch	Verhandlungssichere Sprachkenntnisse (C1)
Französisch	Grundkenntnisse (A2)
Latein	Latinum (B1)

Ort, Datum

Kathrin Marie Rüb

9 Anhang

9.1 Anhang 1: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Alle Ergebnisse

Seite 1 von 2

Cluster	$p_{tfce\text{-}FWE}$	Cluster Größe k	MNI-Koordinaten x	y	z
Gesamtgruppe HC > Gesamtgruppe BD-Erkrankter					
1. Cluster	.001	28538	-13	-12	31
2. Cluster	.034	441	-16	-26	0
3. Cluster	.046	192	-30	10	0
4. Cluster	.048	24	-12	-10	-12
Gesamtgruppe HC < Gesamtgruppe BD-Erkrankter					
	.93				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation					
1. Cluster	.026	3917	-36	-37	6
2. Cluster	.03	3228	36	-34	8
3. Cluster	.046	404	36	-9	-12
4. Cluster	.043	401	50	-42	-12
5. Cluster	.041	343	-2	31	4
6. Cluster	.048	135	45	-14	-21
7. Cluster	.05	15	56	-15	-19
8. Cluster	.05	13	50	-20	-18
9. Cluster	.05	7	41	-40	-7
10. Cluster	.05	3	39	-43	-7
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation					
	.09				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium					
1. Cluster	.001	48162	-38	-44	-12
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium					
	.94				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva					
1. Cluster	.001	27700	-17	-16	34
2. Cluster	.048	96	18	-54	62
3. Cluster	.049	62	40	-49	33
4. Cluster	.049	22	10	-40	32
5. Cluster	.05	21	13	-46	44
6. Cluster	.05	7	36	17	36
7. Cluster	.05	1	9	-43	30

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

Anhang 1: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Alle Ergebnisse

Seite 2 von 2

			MNI- Koordinaten		
Cluster	**$p_{tfce\text{-}FWE}$**	**Cluster Größe k**	**x**	**y**	**z**
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva					
	.95				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva					
1. Cluster	.024	3137	-17	-17	35
2. Cluster	.034	1270	-26	-23	30
3. Cluster	.05	6	-14	35	6
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva					
	.97				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika					
1. Cluster	.003	26393	-16	-9	34
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika					
	.92				

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

9.2 Anhang 2: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen
Seite 1 von 2

Region	Wahrscheinlichkeit
HC > Gesamtgruppe BD-Erkrankte	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	0.51/1.08
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.41/0.09
Forceps major	0.79
Forceps minor	**2.45**
Kortikospinaler Trakt (L/R)	0.75/1.03
Gyrus cingulus (L/R)	0.49/0.03
Hippocampus (L/R)	0.01/0.01
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasiculus (L/R)	1.68/1.01
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.08/0.70
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	**2.03/ 2.12**
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.92/0.81
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	0.29/0.10
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.07/0.09
Forceps major	0.04
Forceps minor	2.19
Gyrus cingulus (L/R)	0.11/0.00
Hippocampus (R)	0.00
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L/R)	**2.16**/1.36
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	**2.44**/0.91
Kortikospinaler Trakt (L/R)	0.92/1.99
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	4.38/4.61
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	**2.15/2.07**
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	1.49/1.01
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.55/ 0.18
Forceps major	0.98
Forceps minor	**2.39**
Gyrus cingulus (L/R)	0.4/ 0.03
Hippocampus (L/R)	0.01/ 0.01
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L/R)	1.79/ 1.67
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.213/0.79
Kortikospinaler Trakt (L/R)	0.75/ 0.95
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.79/ 1.67
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.79/0.63

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*“
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts
Anatomische Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2 hervorgehoben

Anhang 2: Unterschiede der FA zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen
Seite 2 von 2

Region	Wahrscheinlichkeit
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	1.09/ 0.42
HC > BD-Erkankte ohne Einnahme von Antidepressiva	
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.60/ 0.35
Forceps major	0.75
Forceps minor	**2.17**
Gyrus cingulus (L/R)	0.20/ 0.07
Hippocampus (L/R)	0.01/ 0.01
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L/R)	**2.37**/ 1.34
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.48/ 0.72
Kortikospinaler Trakt (L/R)	0.84/0.84
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	**2.04**/ 1.83
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.87/ 0.75
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	0.18/ 0.06
Forceps major	0.10
Forceps minor	8.59
Gyrus cingulus (L/R)	0.37/ 0.03
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L/R)	0.62/0.02
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L)	0.77
Kortikospinaler Trakt (L)	**2.89**
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L)	1.98
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L)	1.06
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	0.72/1.04
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.28/0.37
Forceps major	0.55
Forceps minor	**3.37**
Gyrus cingulus (L/R)	0.25/0.03
Hippocampus (L/R)	0.01/0.01
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L/R)	1.76/1.54
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.48/0.78
Kortikospinaler Trakt (L/R)	0.71/0.84
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	**2.31/2.14**
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	1.14/0.90

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*“
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts
Anatomische Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2 hervorgehoben

9.3 Anhang 3: Unterschiede der MD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Alle Ergebnisse

Cluster	$p_{tfce\text{-}FWE}$	Cluster Größe k	MNI-Koordinaten x	y	z
Gesamtgruppe HC > Gesamtgruppe BD-Erkrankter					
	.143				
Gesamtgruppe HC < Gesamtgruppe BD-Erkrankter					
1. Cluster	.012	25309	-3	6	23
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation					
	0,059				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation					
	.899				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium					
	0,987				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium					
1. Cluster	.002	40599	31	18	25
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva					
	.85				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva					
1. Cluster	.046	1123	-1	-14	25
2. Cluster	.048	283	0	17	18
3. Cluster	.048	173	-17	-33	31
4. Cluster	.05	33	-16	8	33
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva					
	.829				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva					
1. Cluster	.03	3439	4	7	24
2. Cluster	.046	192	17	-1	7
3. Cluster	.047	119	-18	-33	31
4. Cluster	.05	45	-7	-37	16
5. Cluster	.05	35	-12	-35	25
6. Cluster	.05	3	-9	-12	32
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika					
	.746				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika					
1. Cluster	.015	23722	-26	-13	25

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

9.4 Anhang 4: Unterschiede der MD innerhalb der BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen
Seite 1 von 2

Region	**Wahrscheinlichkeit**
HC < Gesamtgruppe BD-Erkrankte	
Anterior Radiatio thalami (L/R)	1.44/1.22
Korticospinaler Trakt (L/R)	1.43/1.37
Gyrus cingulus (L/R)	0.33/0.04
Hippocampus (L/R**)**	0.01/0.02
Forceps major	0.33
Forceps minor	**2.35**
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L/R)	1.41/1.26
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.03/0.89
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/**R**)	1.84/**2.44**
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.27/0.19
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.74/0.93
HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	1.44/1.09
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.48/ 0.27
Forceps major	0.47
Forceps minor	1.94
Gyrus cingulus (L/R)	0.3/ 0.07
Hippocampus (L/R)	0.01/ 0.01
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L/R)	1.7/ 1.35
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.36/0.86
Kortikospinaler Trakt (L/R)	0.97/ 0.91
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	**2.02/ 2.11**
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.89/0.88
HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	0.01/ 0.10
Forceps major	0.02
Forceps minor	**5.91**
Gyrus cingulus (L/R)	0.19/ 0.14
Hippocampus (R)	0.06
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (R)	0.12
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (R)	0.12
Kortikospinaler Trakt (R)	0.03
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	0.01/ 0.01
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L)	0.01

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*“
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts
Anatomische Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2 hervorgehoben

Anhang 4: Unterschiede der MD innerhalb der BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen
Seite 2 von 2

Region	Wahrscheinlichkeit
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	0.01/ 1.38
Forceps major	0.35
Forceps minor	**5.22**
Gyrus cingulus (L/R)	0.18/0.05
Hippocampus (R)	0.06
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (R)	0.24
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L)	0.77
Kortikospinaler Trakt (L/R)	0.09/1.1
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	0.01/0.17
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.01/0.02
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	1.4/1.38
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.71/0.33
Forceps major	0.28
Forceps minor	**3.14**
Gyrus cingulus (L/R)	0.39/0.03
Hippocampus (L/R)	0.01/0.01
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (**L**/R)	**2.2**/1.56
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.51/1.01
Kortikospinaler Trakt (R)	1.54
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/**R**)	1.6/**2.0**
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.77/0.9

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*“
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts
Anatomische Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2 hervorgehoben

9.5 Anhang 5: Unterschiede der AD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Alle Ergebnisse

Cluster	$p_{tfce\text{-}FWE}$	Cluster Größe k	MNI-Koordinaten x	y	z
Gesamtgruppe HC > Gesamtgruppe BD-Erkrankter					
	.847				
Gesamtgruppe HC < Gesamtgruppe BD-Erkrankter					
	.205				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation					
	.811				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation					
	.155				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium					
	.573				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium					
	.34				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva					
	.542				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva					
	.27				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva					
	.984				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva					
1. Cluster	.049	19	5	-16	25
2. Cluster	.049	9	4	20	17
3. Cluster	.05	6	5	24	13
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika					
	.707				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika					
	.261				

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

9.6 Anhang 6: Unterschiede der AD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen

Region	**Wahrscheinlichkeit**
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	
Forceps minor	**14.6667**

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*“
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts
Anatomische Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2 hervorgehoben

9.7 Anhang 7: Unterschiede der RD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Alle Ergebnisse

Cluster	$p_{tfce\text{-}FWE}$	Cluster Größe k	MNI-Koordinaten x	y	z
Gesamtgruppe HC > Gesamtgruppe BD-Erkrankter					
	.958				
Gesamtgruppe HC < Gesamtgruppe BD-Erkrankter					
1. Cluster	.003	31083	27	6	30
2. Cluster	.05	2	30	-69	2
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation					
	.973				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation					
	.053				
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium					
	.929				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium					
1. Cluster	.001	51632	-12	30	-11
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva					
	.931				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva					
1. Cluster	.014	20179	-14	-15	32
2. Cluster	.05	129	30	7	-11
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva					
	.939				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva					
1. Cluster	.026	6874	-3	6	23
2. Cluster	.041	710	-26	-29	29
3. Cluster	.048	210	-43	-43	6
4. Cluster	.049	21	-16	-45	22
5. Cluster	.049	18	-16	-45	15
6. Cluster	.049	13	-16	-45	15
Gesamtgruppe HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika					
	.989				
Gesamtgruppe HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika					
1. Cluster	.01	29951	-16	-11	34

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

9.8 Anhang 8: Unterschiede der RD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen
Seite 1 von 2

Region	**Wahrscheinlichkeit**
HC < Gesamtgruppe BD-Erkrankte	
Anterior Radiatio thalami (L/R)	1.52/0.95
Korticospinaler Trakt (L/R)	1.06/1.28
Gyrus cingulus (L/R)	0.46/0.09
Hippocampus (L/R**)**	0.01/0.01
Forceps major	0.61
Forceps minor	**2.03**
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (**L**/R)	**2.03**/0.95
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.34/0.68
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	**2.19/2.2**
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.56/0.09
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.92/0.84
HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	1.48/1.01
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.53/ 0.25
Forceps major	0.76
Forceps minor	1.96
Gyrus cingulus (L/R)	0.44/ 0.07
Hippocampus (L/R)	0.01/ 0.01
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L/R)	1.73/ 1.56
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.28/0.82
Kortikospinaler Trakt (L/R)	0.73/ 0.87
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.98/ 1.78
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.89/0.66
HC < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	0.82/ 0.9
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.56/0.1
Forceps major	0.69
Forceps minor	**2.47**
Gyrus cingulus (L/R)	0.24/ 0.13
Hippocampus (R)	0.02/0.01
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (**L**/R)	**2.24**/0.81
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.63/0.78
Kortikospinaler Trakt (L/R)	1.04/0.98
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/**R**)	1.85/ **2.18**
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.07/0.9
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L/R)	0.21/0.46

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*“
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts
Anatomische Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2 hervorgehoben

Anhang 8: Unterschiede der RD zwischen BD-Erkrankten und HC in Abhängigkeit von der Medikation

Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen
Seite 2 von 2

Region	Wahrscheinlichkeit
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	0.08/ 1.23
Fasciculus uncinatus (R)	0.06
Forceps major	0.08
Forceps minor	**5.18**
Gyrus cingulus (L/R)	0.26/0.03
Hippocampus (R)	0.02
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L/R)	0.21/0.46
	0.23/0.18
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	
Kortikospinaler Trakt (L/**R**)	1.84/**2.57**
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/**R**)	0.7/**3.1**
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.25/1.13
HC > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	1.39/1.26
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.71/0.33
Forceps major	0.44
Forceps minor	**2.93**
Gyrus cingulus (L/R)	0.22/0.03
Hippocampus (L/R)	0.01/0.01
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (**L**/R)	**2.06**/1.2
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.43/0.77
Kortikospinaler Trakt (R)	1.0/1.43
Superiorer longitudinaler Fasciculus (**L**/R)	**2.0**/1.91
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.97/0.85

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*“
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts
Anatomische Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2 hervorgehoben

9.9 Anhang 9: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation vor Aufnahme weiterer Kovariaten: *t*-Tests

Alle Ergebnisse

Cluster	*p*-Wert tfce-FWE[a]	*p*-Wert Bonferroni[b]	Cluster Größe k	MNI-Koordinaten x	y	z
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium						
1. Cluster	.006	.03	23285	28	23	24
2. Cluster	.007	.035	18853	-26	11	23
3. Cluster	.037	.185	963	-26	-80	0
4. Cluster	.049	.245	87	-11	-79	20
5. Cluster	.049	.245	40	-16	-61	0
6. Cluster	.05	.25	17	-16	-71	13
7. Cluster	.05	.25	2	-13	-2	4
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium						
	.996					
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva						
	.837					
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva						
1. Cluster	.02	.1	4203	25	36	-4
2. Cluster	.033	.165	1002	-18	11	35
3. Cluster	.039	.195	752	35	-24	-1
4. Cluster	.044	.22	325	36	-63	29
5. Cluster	.035	.175	306	-22	34	-5
6. Cluster	.04	.2	124	-31	33	17
7. Cluster	.047	.235	109	50	-36	15
8. Cluster	.042	.21	95	27	-55	14
9. Cluster	.047	.235	72	-14	16	49
10. Cluster	.049	.245	46	-32	43	-1
11. Cluster	.049	.245	39	-43	-7	24
12. Cluster	.049	.245	25	-15	6	51
13. Cluster	.05	.25	7	-33	26	27

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

[a]Signifikanzniveau von $\alpha = .05$

[b]Die angegebenen Werte sind korrigiert nach Bonferroni mit einem Multiplikator von m = 5

9.10 Anhang 10: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation vor Aufnahme weiterer Kovariaten

Auflistung aller in den signifikanten Clustern enthaltenen anatomischen Regionen

Region	Wahrscheinlichkeit
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	
Anteriore Radiatio thalami (L/R)	1.14/0.9
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.65/0.27
Forceps major	0.72
Forceps minor	**2.38**
Kortikospinaler Trakt (L/R)	0.40/0.57
Gyrus cingulus (L/R)	0.18/0.03
Hippocampus (L/R)	0.01/0.02
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasiculus (L/**R**)	1.68/**2.07**
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.36/1.17
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	1.53/1.33
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.69/0.53
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	
Anteriore Radiatio thalami (L/**R**)	1.07/**2.21**
Fasciculus uncinatus (L/R)	0.95/0.44
Forceps major	0.43
Forceps minor	**6.88**
Kortikospinaler Trakt (R)	0.67
Gyrus cingulus (L/R)	0.17/0.17
Hippocampus (R)	0.01
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasiculus (L/**R**)	1.39/**3.04**
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (R)	0.28
Superiorer longitudinaler Fasciculus (L/R)	0.12/0.46
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (L/R)	0.07/0.07

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*“
Abkürzungen: L = Links, R = Rechts
Anatomische Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2 hervorgehoben

9.11 Anhang 11: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation nach Aufnahme weiterer Kovariaten: *t*-Tests

Alle Ergebnisse

Ergebnisse nach Aufnahme weiterer Kovariaten, bei denen signifikante Unterschiede innerhalb der BD-Erkrankten gefunden wurden (BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme von Lithium: Gesamtdauer stationärer Behandlung in Wochen, BDI-Summenscore; BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme von Antikonvulsiva: Anzahl depressiver Episoden)

				MNI-Koordinaten		
Cluster	***p*-Wert tfce-FWE[a]**	***p*-Wert Bonferroni[b]**	**Cluster Größe k**	**x**	**y**	**z**
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium						
1. Cluster	.042	.21	765	23	-61	32
2. Cluster	.045	.225	267	27	28	23
3. Cluster	.045	.225	209	19	-37	36
4. Cluster	.048	.24	177	10	-32	24
5. Cluster	.047	.235	164	33	-22	-8
6. Cluster	.049	.245	93	21	-11	45
7. Cluster	.048	.24	89	29	6	31
8. Cluster	.048	.24	78	32	-21	-1
9. Cluster	.049	.245	58	19	44	21
10. Cluster	.047	.235	57	39	28	15
11. Cluster	.05	.25	39	23	-23	37
12. Cluster	.05	.25	27	32	-47	35
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium						
	.978					
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva						
	.892					
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva						
1. Cluster	.049	.245	27	-22	32	-6

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

Abkürzungen: BDI = Becks-Depressions-Index, YMRS = Young Mania Rating Scale

[a]Signifikanzniveau von $\alpha = .05$

[b]Die angegebenen Werte sind korrigiert nach Bonferroni mit einem Multiplikator von m = 5

9.12 Anhang 12: Unterschiede der FA innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation nach Aufnahme weiterer Kovariaten

Alle Ergebnisse

Ergebnisse nach Aufnahme weiterer Kovariaten*, bei denen signifikante Unterschiede innerhalb der BD-Erkrankten gefunden wurden (BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme Lithium: Gesamtdauer stationärer Behandlung in Wochen, BDI-Summenscore; BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme von Antikonvulsiva: Anzahl depressiver Episoden) Auflistung aller in den signifikanten[a] Clustern enthaltenen anatomischen Regionen*

Region	**Wahrscheinlichkeit**
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	
Anteriore Radiatio thalami (R)	1.16
Korticospinaler Trakt (R)	0.92
Gyrus cingulus (R)	0.11
Hippocampus (R)	0.11
Forceps major	1.49
Forceps minor	0.65
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (R)	**4.82**
Inferiorer longitudinaler Fasciculus (R)	**2.40**
Superiorer longitudinaler Fasciculus (R)	0.8
Superiorer longitudinaler Fasciculus (temporaler Teil) (R)	0.29
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	
Anteriore Radiatio thalami (L)	1.75
Inferiorer fronto-okzipitaler Fasciculus (L)	**9.75**
Fasciculus uncinatus (L)	**7.75**

Die Zahlen beschreiben die (durchschnittliche) Wahrscheinlichkeit, dass alle signifikanten Voxel ein Teil der benannten Region sind, errechnet mit der FSL-Funktion „*atlasquery*“

Abkürzungen: L = Links, R = Rechts, BDI = Becks-Depressions-Index, YMRS = Young Mania Rating Scale

[a]Signifikanzniveau von $\alpha = .05$

Anatomische Regionen mit einer Wahrscheinlichkeit von mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 2 hervorgehoben

9.13 Anhang 13: Unterschiede der MD innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation: F-Tests

Cluster	$p_{tfce\text{-}FWE}$
BD-Erkrankte mit Einnahme psychopharmakologischer Medikation vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation	.746
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	.024
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antidepressiva vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva	.465
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	.121
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antipsychotika vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika	.852

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

9.14 Anhang 14: Unterschiede der MD innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation: *t*-Tests

Ergebnisse nach Aufnahme weiterer Kovariaten, bei denen signifikante Unterschiede innerhalb der BD-Erkrankten gefunden wurden (BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme Lithium: Gesamtdauer stationärer Behandlung in Wochen, BDI-Summenscore; BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme von Antikonvulsiva: Anzahl depressiver Episoden)

Cluster	$p_{tfce\text{-}FWE}$
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	.678
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	.162

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

9.15 Anhang 15: Unterschiede der AD innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation: F-Tests

Cluster	$p_{tfce\text{-}FWE}$
BD-Erkrankte mit Einnahme psychopharmakologischer Medikation vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation	.052
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	.807
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antidepressiva vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva	.299
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	.070
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antipsychotika vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika	.420

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

9.16 Anhang 16: Unterschiede der RD innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation: F-Tests

			MNI-Koordinaten		
Cluster	$p_{tfce\text{-}FWE}$	**Cluster Größe k**	**x**	**y**	**z**
BD-Erkrankte mit Einnahme psychopharmakologischer Medikation vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme psychopharmakologischer Medikation	.521				
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	.008				
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antidepressiva vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antidepressiva	.631				
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antikonvulsiva vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antikonvulsiva	.075				
BD-Erkrankte mit Einnahme von Antipsychotika vs. BD-Erkrankte ohne Einnahme von Antipsychotika	.931				

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

9.17 Anhang 17: Unterschiede der RD innerhalb der BD-Erkrankten in Abhängigkeit von der Medikation: *t*-Tests

Ergebnisse nach Aufnahme weiterer Kovariaten, bei denen signifikante Unterschiede innerhalb der BD-Erkrankten gefunden wurden (BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme Lithium: Gesamtdauer stationärer Behandlung in Wochen, BDI-Summenscore; BD-Erkrankte mit vs. ohne Einnahme von Antikonvulsiva: Anzahl depressiver Episoden)

Cluster	$p_{tfce-FWE}$
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium > BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	
	.719
BD-Erkrankte mit Einnahme von Lithium < BD-Erkrankte ohne Einnahme von Lithium	
	.056

Abkürzungen: MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Institute, TFCE = Threshold-free cluster enhancement, FWE = Family-wise error

9.18 Anhang 18: Zusammenhang der MD, RD und AD mit Lithiumeinnahmedosis und -dauer

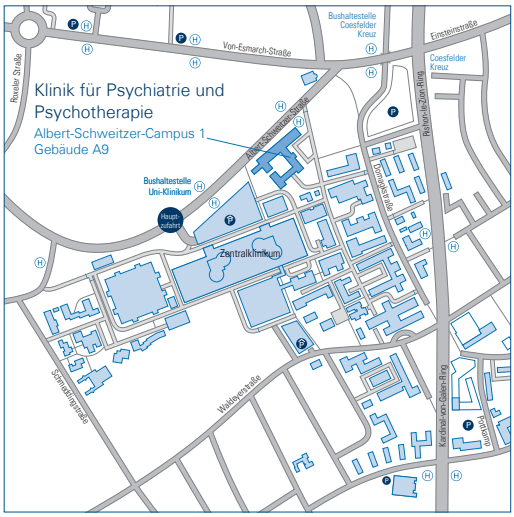
Alle Ergebnisse

	$p_{tfce-FWEa}$
Einnahmedosis	
MD	
Positive Assoziation	.083
Negative Assoziation	.859
AD	
Positive Assoziation	.276
Negative Assoziation	.597
RD	
Positive Assoziation	.072
Negative Assoziation	.895
Einnahmedauer	
Positive Assoziation	.5
Negative Assoziation	.776
AD	
Positive Assoziation	.763
Negative Assoziation	.652
RD	
Positive Assoziation	.706
Negative Assoziation	.381

[a]Signifikanzniveau von $\alpha = .05$

9.19 Anhang 19: Werbeposter zur Rekrutierung von Interessenten

Anfahrt



Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Forschungsbereich Translationale Psychiatrie
Prof. Dr. Dr. Udo Dannlowski
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9
48149 Münster

Wenn Sie sich für eine Teilnahme an unserer Studie interessieren, dann melden Sie sich unter:
mrt.studie@uni-muenster.de, T 0251 83-57215

Weitere Informationen erhalten Sie auf unserer Homepage: www.FOR2107.de

Impressum
Herausgeber: Universitätsklinikum Münster, Unternehmenskommunikation
T 0251 83-55866, unternehmenskommunikation@ukmuenster.de
Quelle Titelfotos: FOR2107

2015-0491-G

UKM Universitätsklinikum Münster

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Probandenaufruf

Wir suchen Gesunde und Patienten mit Depression, bipolarer Störung, Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung.

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

FOR 2107

Hintergrund dieses Projektes

Neurobiologie psychischer Störungen

Das Auftreten von affektiven und psychotischen Störungen wird durch das Erbgut und Umweltfaktoren bestimmt, die das Erkrankungsrisiko erhöhen können (z.B. erhöhter Stress in der Kindheit).

Ob nun die Erkrankung ausbricht oder nicht, erklären wir uns durch ein Wechselspiel von verschiedenen Genen und Umweltfaktoren. Anhand unserer groß angelegten Untersuchung wollen wir neue Erkenntnisse bezüglich dieses Wechselspiels und des Auftretens von weitverbreiteten psychischen Störungen gewinnen.

Wen suchen wir?

- Probanden ohne psychiatrische Vorerkrankung
- Patienten, die aktuell oder in der Vergangenheit an
  - einer Depression
  - einer bipolaren Störung
  - Schizophrenie
  - einer schizoaffektiven Störung erkrankt sind oder waren
- Probanden, die zwischen 18 und 65 Jahre alt sind

Sie können leider nicht teilnehmen wenn Sie…

- neurologische Vorerkrankungen (z.B. Schlaganfall, Epilepsie) haben
- Metall im Körper haben
- aktuell oder in der Vergangenheit alkohol- oder drogenabhängig sind oder waren

Was wünschen wir uns?

Im Rahmen der Studienteilnahme würden Sie folgende Schritte durchlaufen:

1. Interview und Fragebögen
2. Untersuchung von Gehirnfunktion und -struktur mittels Magnetresonanztomographie (MRT)
3. Neuropsychologische Testung (z.B. Gedächtnis und Sprache)
4. Blutentnahme und die Abgabe von weiteren Proben (z.B. Speichel, Haare)

Die gesamten Untersuchungen sind gesundheitlich völlig unbedenklich.

Zeitaufwand

Für die Teilnahme an der Studie sollten Sie etwa 4 Stunden einplanen (plus 1 Stunde für das Ausfüllen von Fragebögen zu Hause). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, an einer zweiten Erhebung nach 2 Jahren teilzunehmen, welche erwünscht, aber nicht verpflichtend ist.

Aufwandsentschädigung

Nach erfolgreicher Teilnahme erhalten Sie 50 € sowie – falls gewünscht – eine Aufnahme Ihres eigenen Gehirns.

9.20 Anhang 20: Screeningfragebogen

Name, Vorname _____		Interviewer _____
Geburtsdatum _____		Datum _____
Körpergewicht _____		
Körpergröße _____		
Telefon _____		
Mail _____		
1) Sind oder waren Sie jemals in psychotherapeutischer oder psychiatrischer Behandlung oder Beratung?		
	☐ Ja	☐ Nein
	Falls ja, aufgrund welcher Beschwerden? (*Unipolar, soziale Phobie → TIP Screening, Manische oder gemischte Episode → Ausschluss Moddstratification)*	
	Beurteile: Falls nein, Proband unter 40 Jahren?	
	☐ Ja (→ Risiko-Screening, TIP Screening)	☐ Nein
2) Welcher Nationalität gehören Sie, Ihre Eltern und Ihre Großeltern an (*Ausschluss bei nicht-kaukasischer Abstammung*)?		
	.....	
3) Haben Sie bereits an einer MRT-Studie am Uniklinikum Münster (*v.a. NAE*) teilgenommen?		
	☐ Ja	☐ Nein
4) Sind Sie bereits einmal am Herzen oder am Kopf operiert werden? Hatten Sie sonstige Operationen, bei denen Rückstände im Körper zurückgeblieben sind (*z.B. Gefäßclips, Stents, Prothesen, Schrauben*)?		
	☐ Ja	☐ Nein
5) Befinden sich metallische Objekte in Ihrem Körper (*z.B. Metallstifte, Piercings, Spirale, Metallsplitter*)?		
	☐ Ja	☐ Nein
6) Tragen Sie eine Tätowierung oder „Permanent Make-Up“?		
	☐ Ja	☐ Nein
7) Sind Sie in einem Metall verarbeitenden Beruf tätig oder tätig gewesen oder besteht die Möglichkeit, dass Sie schon einmal von Metallsplittern im Auge getroffen worden sind?		
	☐ Ja	☐ Nein
8) Hatten Sie schon einmal ein Schädelhirntrauma/eine Gehirnerschütterung?		
	☐ Ja	☐ Nein
9) Haben Sie schon einmal für mehr als 10 Minuten das Bewusstsein verloren?		
	☐ Ja	☐ Nein
10) Leiden oder litten Sie jemals unter **Erkrankungen des Gehirns oder Nervensystems** (*z.B. Migräne, Schlaganfall, Hirnhautentzündung, Multiple Sklerose, Alzheimer, Lähmungen, Demenz, Hirntumore*)?		
	☐ Ja	☐ Nein
11) Leiden oder litten Sie jemals unter einer **Autoimmunerkrankung** *(z.B. HIV, Colitis ulcerosa, Hashimoto-Thyreoiditis, Lupus, Morbus Crohn, Narkolepsie, Sarkoidose, Sklerodermie, Sjörgen-Syndrom)*?		
	☐ Ja	☐ Nein
12) **MoodStrat :** Leiden oder litten Sie in den letzten vier Wochen an einer akuten Infektion oder einer enzündlichen Erkrankung?		
	☐ Ja	☐ Nein

13) **MoodStrat :** Leiden Sie aktuell an einer unkontrollierten systemischen Erkrankung (z.B. Rheuma oder Arthritis)?		
	☐ Ja	☐ Nein
14) **MoodStrat :** Leiden Sie aktuell an einer unkontrollieren metabolischen Erkrankung (z.B. Diabees, Hyper-/Hypothyreose, Cushing Syndrom)?		
	☐ Ja	☐ Nein
15) **MoodStrat :** Leiden Sie an einer anderen unkontrollierten somatischen, organischen, neurologischen Erkrankung, die die Stimmung beeinträchtigen können (Schlaganfall, Diabetis, MS, Parkinson)?		
	☐ Ja	☐ Nein
16) Leiden oder litten Sie jemals unter einer **Erkrankung des Herzens**, einer **Krebserkrankung, Tuberkulose, Hepatitis B+C** oder einem (instabilen) **Diabetes** (*z.B. Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkte, Herzrhythmusstörungen*)?		
	☐ Ja	☐ Nein
	MoodStrat : Wenn Ja: Litten Sie in den letzten fünf Jahren an einer Krebserkrankung außer Hautkrebs oder einer Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs?	
	☐ Ja	☐ Nein
17) Haben oder hatten Sie jemals epileptische Anfälle?		
	☐ Ja	☐ Nein
18) Leiden Sie unter Hörschwierigkeiten (*z.B. Tinnitus*)?		
	☐ Ja	☐ Nein
19) Leiden Sie unter Farbblindheit/Rot-Grün-Blindheit?		
	☐ Ja	☐ Nein
20) Tragen Sie eine Sehhilfe (*Kontaktlinsen, Brille*)?		
	☐ Ja	☐ Nein
	Falls ja, welche Sehstärke haben Sie? (hat aber auch wegwerfkontaktlinsen)	
	Links:	Rechts:
21) Leiden Sie unter einer Hornhautverkrümmung? (*Wenn ja, wie stark ist ihre Sehfähigkeit ohne Sehhilfe eingeschränkt?*)		
	☐ Ja	☐ Nein
22) Besteht bei Ihnen die Möglichkeit, eine Haarprobe zu entnehmen (*Ausschluss bei Glatze, Dreadlocks oder Haarlänge unter 3 cm*)?		
	☐ Ja	☐ Nein
23) Leiden Sie unter Platzangst?		
	☐ Ja	☐ Nein
24) Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind,planen Sie eine Schwangerschaft oder stillen Sie?		
	☐ Ja	☐ Nein
25) Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein (*Ausschluss bei Benzodiazepinen*)?		
	☐ Ja	☐ Nein
	Falls ja, welche Medikamente?	
	_____	
26) **MoodStrat :** Haben Sie trotz Einnahme eines Antidepressivums oder Stimmungsstabilisierers keine suffiziente klinische Wirkung gemerkt?		
	☐ Ja	☐ Nein

27) Fühlten Sie sich jemals von einem ärztlich verschriebenen Medikament abhängig oder nahmen Sie mehr davon ein, als Ihnen verschrieben wurde?		
	☐ Ja	☐ Nein
28) Haben Sie jemals Drogen genommen?		
	☐ Ja	☐ Nein
29) Gab es einmal eine Zeit in Ihrem Leben, in der Sie 5 oder mehr Gläser Alkohol (Bier, Wein oder Likör) auf einmal getrunken haben?		
	□ Ja	☐ Nein
	Falls ja, wie würden Sie Ihre Trinkgewohnheiten beschreiben? (Frequenz/Monat, Menge)	
	Falls ja, Wann in Ihrem Leben haben Sie am meisten getrunken? Während dieser Zeit, wie oft und wie viel haben Sie da getrunken?	
	Beurteile: Gibt es Hinweise auf eine aktuelle oder frühere Alkoholabhängigkeit?	
	☐ Ja (→ E7-E13)	☐ Nein
30) Wie sind Sie auf unsere Studie aufmerksam geworden?		
31) Bekommen Sie in der nächsten Zeit EKT?		
	☐ Ja	☐ Nein
Screening auf Substanzabhängigkeit		
E7) Ist es schon öfter vorgekommen, dass Sie viel mehr *SUBSTANZ* konsumiert haben, als Sie es sich eigentlich vorgenommen hatten? (…oder über einen längeren Zeitraum, als vorgenommen)		
	☐ Ja	☐ Nein
E8) Haben Sie jemals versucht, den Konsum von *SUBSTANZ* zu reduzieren oder ganz einzustellen? (anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche zu reduzieren / einzustellen)		
	☐ Ja	☐ Nein
E9) Haben Sie schon einmal viel Zeit damit verbracht *SUBSTANZ* zu konsumieren oder zu beschaffen? Brauchten Sie lange, um wieder zu Ihrem normalen Zustand zurückzufinden?		
	☐ Ja	☐ Nein
E10) Gab es Zeiten, in denen Sie *SUBSTANZ* so oft genommen haben, dass Sie deswegen nicht mehr arbeiten oder Ihre Zeit mit Hobbies, Ihrer Familie oder Freunden verbringen konnten?		
	☐ Ja	☐ Nein
E11) Verursachte *SUBSTANZ* psychische Probleme, wurden Sie z.B. depressiv? Oder verursachte *SUBSTANZ* körperliche Probleme oder verschlimmerte sich durch SBSTANZ ein körperliches Problem? (=körperliche/psychische Folgeschäden)		
	☐ Ja	☐ Nein
E12) Haben Sie bemerkt, dass Sie deutlich mehr von *SUBSTANZ* nehmen mussten, um die gleiche Wirkung zu erzielen als zu der Zeit in der Sie anfingen? Ka es auch vor, dass Sie durch die gleiche Dosis wie früher eine geringere Wirkung erzielten? (= Toleranzentwicklung)		
	☐ Ja	☐ Nein
E13) Hatten Sie jemals körperliche oder psychische Entzugserscheinungen, d.h. fühlten Sie sich schlecht, wenn Sie weniger nahmen als gewöhnlich oder ganz damit aufhörten?		
	☐ Ja	☐ Nein
Beurteile: Mindestens 3 Kriterien erfüllt? (= Abhängigkeit)		

	☐ Ja	☐ Nein

Risiko-Screening

Haben Sie Angehörige 1. Grades (Eltern, Kinder, Geschwister), die unter einer Depression, Bipolaren Störung, Schizoaffektiven Störung oder Schizophrenie leiden oder litten?

☐ Ja ☐ Nein

Betroffener Angehöriger: .....

Art der Erkrankung: .....

Wurde der oder die betroffene Angehörige jemals psychiatrisch/psychotherapeutisch behandelt?

☐ Ja (→ Einschluss) ☐ Nein/Unsicher

Da uns auch Umweltfaktoren bei der Entstehung psychischer Störungen interessieren, würde ich Ihnen nun einige Aussagen zu möglichen Erfahrungen in Ihrer Kindheit vorlesen. Bitte geben Sie auf einer Skala von *1 (gar nicht)* bis *5 (sehr häufig)* an, wie häufig Sie die entsprechende Erfahrung in Ihrer Kindheit gemacht haben.

		Antwort	Cut-Off
EV	Als ich aufwuchs, hatte ich das Gefühl, geliebt zu werden.	_____	< 3
KM	Als ich aufwuchs, schlugen mich Personen aus meiner Familie so stark, dass ich blaue Flecken, oder Schrammen davontrug.	_____	> 2
EM	Als ich aufwuchs, hatte ich das Gefühl, es hasste mich jemand in meiner Familie.	_____	> 3
SM	Als ich aufwuchs, belästigte mich jemand sexuell.	_____	> 2
KV	Als ich aufwuchs, gab es jemanden, der mich zum Arzt brachte, wenn ich es brauchte.	_____	< 3

Beurteile: Mindestens eine Skala ≥ oder < dem individuellem Cut-Off?

☐ Ja (→ Einschluss) ☐ Nein

TIP-Screening

Screening soziale Phobie:

Fühlten Sie sich schon einmal sehr unwohl dabei, in Gegenwart anderer Menschen zu essen, zu sprechen oder zu schreiben? _____

Was genau befürchten Sie in dieser Situationen? _____

Haben Sie schon solche Situationen vermieden?

☐ Ja ☐ Nein

Finden Sie, dass Ihre Angst deutlich übertrieben oder unbegründet ist?

☐ Ja ☐ Nein

Beurteile: Besteht der Verdacht auf eine soziale Phobie?

☐ Ja (→TIP) ☐ Nein (→ Einschluss FOR? Bei Ausschluss FOR, Weitergabe an TIP)

Falls ja, sind Sie aktuell noch in psychotherapeutischer oder psychiatrischer Behandlung?

☐ Ja (→ Ausschluss TIP, Weiter mit FOR ☐ Nein (Weitergabe an TIP)

9.21 Anhang 21: Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Projektleiter FOR 2107:
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9, 48149 Münster
Tel: 0251-83-56601

Einwilligungserklärung für Probanden zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion“

Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau..... über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Probanden-Aufklärung gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine individuelle Befundung der erhobenen Daten im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten oder in weiteren Daten Auffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden. Ich willige ein, dass meine Daten und Materialien in pseudonymisierter Form an nationale und internationale Datenbanken und Kooperationspartner zu wissenschaftlichen Zwecken übergeben werden können. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass ich zur möglichen Teilnahme an der gleichen Forschungsstudie zu einem späteren Zeitpunkt kontaktiert werde. Mir wurde versichert, dass eine kommerzielle Verwendung der Daten nicht stattfinden wird.

Ich habe eine Kopie der Probanden-Aufklärung und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten. Meine Einwilligung, an diesem Forschungs-vorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Mir ist bewusst, dass ich keinen persönlichen Vorteil aus diesem Forschungsprojekt haben werde und dass mir die Ergebnisse nicht mitgeteilt werden. Nur dann, wenn durch die Auswertung einzelner Tests oder Fragebögen wider Erwarten medizinische Erkenntnisse gewonnen werden, die für die Erhaltung oder Wiederherstellung meiner eigenen Gesundheit von erheblicher Bedeutung sind, wird mein Studienarzt darüber informiert, damit er mit mir das weitere Vorgehen besprechen kann.

Ich willige hiermit ein, als Probandin/Proband an dem Forschungsvorhaben „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion“ teilzunehmen.

VON DER PROBANDIN / VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name: ……..

Geburtsdatum: ……...

Datum: ……..... Uhrzeit: …….....

Ort: ……..... Unterschrift: …….

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: ……..... Uhrzeit: …….....

Ort: ……..... Untersucher: …….....

9.22 Anhang 22: Fragebogen und Einwilligungserklärung für die Teilnahme an einer MRT-Untersuchung zu wissenschaftlichen Zwecken

WESTFÄLISCHE WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

UKM Universitätsklinikum Münster

Institut für Klinische Radiologie • Universitätsklinikum Münster
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel • 48129 Münster

Hausadresse: Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster
Vermittlung: (0251) 83-0 • Durchwahl: (0251) 83-47 302 • Fax: (0251) 83-47 312 • Homepage: www.radiologie-ms.de

Merkblatt für Teilnehmer an einer MR-Untersuchung zu wissenschaftlichen Zwecken

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband!

Wir möchten Sie bitten, an einer Untersuchung teilzunehmen, bei der das Gehirns mittels MR-Bildgebung dargestellt wird. Während der Untersuchung werden Ihnen gegebenenfalls weitere Aufgaben gestellt. Die Messung im MR-Tomographen dauert etwa 30 bis 45 Minuten.

Wenn Sie Ihr Einverständnis erklären, werden Sie in einem Magnetresonanztomographen (auch Kernspintomograph genannt) des Instituts für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla untersucht. Vor Beginn einer Messung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die geplante Untersuchung informiert.

Für die MR-Messung müssen Sie sich auf eine Liege legen, der Kopf wird in eine Spule gelegt. Mit der Liege werden Sie langsam in die Röhre des Magnetresonanztomographen geschoben. Dort befinden Sie sich während der gesamten MR-Messung. Sie erfolgt in einem starken Magnetfeld; während der Messung werden zusätzliche Hochfrequenzfelder und Magnetfeldgradienten eingeschaltet. Dies bemerken Sie an klopfenden Geräuschen. Während der Untersuchung sollten Sie möglichst ruhig liegen, besonders wenn Sie im Rahmen einer funktionellen Magnetresonanz-Tomographie Aufgaben gestellt bekommen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf mit Polstern fixiert. Während der Messung können Sie sich über eine Klingel (Druckball) und eine Sprechanlage gegebenenfalls mit uns verständigen. Sie können jederzeit aus dem MR-Magneten hinausgefahren werden, wenn Sie dies wünschen.

Vor der Untersuchung müssen Sie alle metallenen Gegenstände ablegen, die sie sicher in einem Schließfach aufbewahren können.

Ionisierende Strahlen (Röntgenstrahlen oder radioaktive Strahlen) werden im MR-Gerät nicht verwendet. Schädliche Wirkungen der bei der MR-Tomographie verwendeten Magnetfelder auf Körpergewebe sind bei richtiger Durchführung ausgeschlossen. Die Wirkung dieser Felder auf andere Materialien - vor allem aus Metall - können aber erhebliche Gefahren hervorrufen. Daher müssen Sie vor dem Betreten des Messraumes alle Metallgegenstände ablegen und den Mitarbeitern, die die Messung durchführen, vollständig Auskunft geben über mögliche Einschränkungen der Untersuchungsfähigkeit (z.B. falls Implantate vorhanden sind). Sie werden nach möglichen Untersuchungshindernissen gefragt werden. Insbesondere im Untersuchungsraum müssen Sie den Anweisungen der Mitarbeiter genau folgen.

Die bei dieser Messung durchgeführte Bildgebung stellt keine umfassende diagnostische Untersuchung dar. Sollten sich Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen des Gehirns ergeben,

werden wir Sie informieren. Sie haben die Möglichkeit, diese Befunde mit einem Arzt zu besprechen und sich bezüglich weiterer Untersuchungen beraten zu lassen. Sie haben jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme abzulehnen oder abzubrechen. Die ärztliche Schweigepflicht wird gewahrt. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Bei Fragen oder Unklarheiten fragen Sie bitte nach !

Folgende Punkte müssen besonders beachtet werden:

- Elektronisch gesteuerte Geräte wie Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Insulinpumpen oder Hörhilfen können in ihrer Funktion gestört werden, daher dürfen Sie den Untersuchungsraum nicht mit derartigen Geräten betreten.
- Auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. Münzen, Schlüssel, Messer, Haarspangen) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Dadurch werden die Gegenstände mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Personen im oder am Magneten erheblich verletzen. Diese Gegenstände dürfen nicht in den Untersuchungsraum gebracht werden.
- Metallische Implantate können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte können sie ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen. Auch in nichtmagnetischen Implantaten wie Clips, Stents, künstliche Herzklappen können - insbesondere bei der in diesem Gerät verwendeten hohen Feldstärke - unter Umständen Erwärmungen durch elektrische Induktion auftreten. Über alle bekannten oder möglichen Implantate muss der Arzt oder die Ärztin vor der Untersuchung informiert werden.
- Bei der Messung kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z.B. bei Radiosendern oder Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen Erwärmung des Körpers führen. Diese Erwärmung ist aber durch technische Sicherheitsmaßnahmen auf ungefährliche Beträge begrenzt.
- In lang gestreckten metallischen Leitern (Kabel, Drähte, Elektroden), aber auch in Karbonfasern können durch die Hochfrequenz sehr hohe Spannungen induziert werden. Daher dürfen keine derartigen Leiter in das MR-Gerät gebracht werden.
- Kreditkarten oder andere kodierte Karten mit Magnetstreifen oder Chips werden im Magnetfeld gelöscht und sollen daher ebenfalls nicht in den Untersuchungsraum gebracht werden.
- Das Schalten der Gradienten kann Geräusche mit Lautstärken bis zu 100 dB erzeugen. Deshalb müssen bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutz-Ohrstopfen getragen werden, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Gehörschädigung ausgeschlossen werden.

Aus diesen Gründen dürfen Sie den MR-Untersuchungsraum nicht betreten, wenn Sie

- Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektronisch gesteuerter Hilfsmittel sind
- Ferromagnetische Implantate im Körper haben (auch Metallsplitter durch Unfälle)
- metallische Implantate im Kopfbereich haben (dies gilt unter Umständen auch bei Zahnersatz)
- Implantierte oder extrakorporale Elektroden oder andere Drähte tragen (Sonden, Stimulatorelektroden, EKG-Elektroden und Anschlusskabel bei Langzeit-EKG, auch wenn sie nicht angeschlossen sind)

WESTFÄLISCHE WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

Institut für Klinische Radiologie • Universitätsklinikum Münster
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel • 48129 Münster

UKM Universitätsklinikum Münster

Fragebogen für Teilnehmer/innen an Messungen mit der Magnetresonanztomographie (MR-Tomographie)

Name .....

Vorname.....

Geburtsdatum..... Körpergewicht.....

Straße..... Körpergröße.....

Wohnort.....

Telefon.....

Beantworten Sie bitte folgende Fragen (Zutreffendes ankreuzen):

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektronisch gesteuerter Geräte wie Hörhilfen, Neurostimulatoren oder Insulinpumpen?

☐ Ja ☐ Nein

Sind Sie bereits einmal am Herzen oder am Kopf operiert worden?

☐ Ja ☐ Nein

Befinden sich metallische Objekte in Ihrem Körper (beispielsweise Gefäßclips, Gelenkprothesen, Metallstifte, Zahnschrauben, Piercings, mechanische Verhütungsmittel, Metallsplitter)? Tragen Sie eine Tätowierung oder "Permanent Make-up"?

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, bitte angeben:

Sind Sie in einem Metall verarbeitenden Beruf tätig oder tätig gewesen, oder besteht die Möglichkeit, dass Sie einmal von Metallsplittern im Auge getroffen worden sind?

Sind Sie schon einmal durch Metallteile am Auge verletzt worden (auch geringfügige Verletzungen)?

☐ Ja ☐ Nein

Leiden Sie unter Platzangst?

☐ Ja ☐ Nein

Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?

☐ Ja ☐ Nein

Sie müssen alle metallenen und magnetischen Gegenstände vor dem Betreten des Untersuchungsraumes ablegen. Sie werden in einem Fach für Sie aufbewahrt.

Form Aufklärung Probanden 3T 050214

WESTFÄLISCHE WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

Institut für Klinische Radiologie • Universitätsklinikum Münster
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel • 48129 Münster

UKM Universitätsklinikum Münster

Einwilligungserklärung

Name der Probandin / des Probanden: _____

Ich bin über die geplante magnetresonanztomographische Untersuchung eingehend und ausreichend unterrichtet worden. Ich habe ein Exemplar des Merkblatts für Teilnehmer an einer MR-Untersuchung erhalten. Ich konnte Fragen stellen, die Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich habe alle Fragen des umseitigen Fragebogens für Teilnehmer an einer MR-Messung wahrheitsgemäß beantwortet. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die Messung ein. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne jedwede Nachteile für mich widerrufen kann. Ich weiß, dass die Messung wissenschaftlichen Zwecken dient und die gewonnenen Daten eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Hiermit bin ich einverstanden, wenn dies in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit widerrufen.

Die Messungen im Rahmen dieser Studie stellen keine umfassende diagnostische Untersuchung dar. Falls sich während der MR-Messung bei mir Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen im untersuchten Hirngebiet ergeben, möchte ich darüber von einem Arzt informiert und beraten werden.

Datenschutzerklärung
Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung meine Daten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße sowie der Untersuchungsergebnisse aufgezeichnet und pseudonymisiert (Namen usw. werden durch einen Verschlüsselungscode ersetzt) ausgewertet werden.

_____

Ort, Datum Unterschrift Probandin / Proband

Ich habe die Probandin/ den Probanden über Wesen, Bedeutung und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

_____

Ort, Datum Unterschrift Klinikmitarbeiterin / Klinikmitarbeiter

Form Aufklärung Probanden 3T 050214

9.23 Anhang 23: Fragebogen zur Erfassung der aktuellen Medikation

Aktuelle Medikation

Medikament (Präparat + Wirkstoff)	Dosierung (in Form „0-0-1 mg/d“)	Einnahme seit…	Nebenwirkungen

Schädel-Hirn-Trauma

SHT in der Vorgeschichte? Wenn ja, bitte Alter und Schwere des SHT notieren:

1.

2.

3.

4.

5.

SHT 1. Grades (Gehirnerschütterung, Bewusstseinsstörung <10 Minuten) oder GCS 15-13
2. Grades (Gehirnprellung mit Bewusstlosigkeit >10 Minuten) oder GCS 12-9
3. Grades (Gehirnquetschung mit Bewusstlosigkeit >60 Minuten) oder GCS 8-3

Zusätzliche Anmerkungen

Probleme (z.B. unkooperativer Patient, Gedächtnisschwierigkeiten, Verständnisschwierigkeiten)?

9.24 Anhang 24: Somatische Ausschlussgründe

Liste somatischer Erkrankungen

Erkrankung	T1	T2	T3
Kategorie C – DO_Somatik = 3 Einschluss NICHT möglich | nachträglicher Ausschluss			
Colitis Ulcerosa	C	C	C
Enzephalopathie	C	C	C
Epilepsie	C	C	C
Erblich bedingter Haltetremor	C	C	C
Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie	C	C	C
Hepatitis C	C	C	C
Hereditäre motorisch-sensible Neuropathien (HMSN)	C	C	C
Karzinome	C	C	C
Kleinhirnkavernom	C	C	C
Lupus	C	C	C
M. Bechterew mit HLA B27 pos.	C	C	C
Morbus Crohn	C	C	C
Multiple Sklerose	C	C	C
Narkolepsie	C	C	C
Neuroborreliose	C	C	C
Neuronale Muskelatrophie	C	C	C
Sarkoidose	C	C	C
Sjörgen-Syndrom	C	C	C
Sklerodermie	C	C	C
undifferenzierte Kollagenose	C	C	C
Schlaganfall	C	C	C
Rheumatoide Arthritis	C	C	C
Maligner (bösartiger) oder semimaligner Tumor	C	C	C
Tumor im Kopfbereich (auch gutartig)	C	C	C

Erkrankung	T1	T2	T3
Kategorie B – DO_Somatik = 2 Einschluss prinzipiell möglich, jedoch zum Prä-Zeitpunkt Verlauf & Medikation erfragen, mit PIs abklären. In DO_Somatik mit 2 kennzeichnen, da eventuell für einzelne Analysen nicht geeignet. Häufig Ausschluss für Blutanalysen, wenn eine Dauermedikation gegen die Erkrankung besteht.			

Allergien generell	B	B	B
Asthma	B	B	B
Borreliose	B	B	B
chron. Bronchitis	B	B	B
chron. Leukozytose	B	B	B
Diabetes mellitus Typ 1 Achtung! Bei bisherigen Daten Fehler beim Auslesen oder in der KKS-Datenbank, da ein Kreuz nicht eingelesen wird. Sorgfältige Überprüfung des Diabetes-Typs notwendig!	B	B	B
Eisendepoterkrankung	B	B	B
Hashimoto	B	B	B
Hepatitis B	B	B	B
Lichen Sclerosus	B	B	B
lymphozytäre Thyreoiditis	B	B	B
Meningitis	B	B	B
Migräne mit Aura	B	B	B
Myelitis	B	B	B
Neurodermitis	B	B	B
Neurofibromatose Recklinghausen	B	B	B
Paroxysmale Hemikranie	B	B	B
Proctitis ulcerosa	B	B	B
Rheuma	B	B	B
Rheumatoide Arthritis	B	B	B
Restless Legs Syndrom (RLS)	B	B	B
Rosazea	B	B	B
Schlafapnoe	B	B	B
Tinnitus	B	B	B
Tuberkulose	B	B	B
Gitelman-Syndrom mit Hypokaliämie	B	B	B
“Hormonstörungen”	B	B	B
Psoriasis-Arthritis Polyarthritis	B B	B B	B B
Pathologisches ADH Purpora Schönlein Hennoch Primäre biliäre Cholangitis	B B B	B B B	B B B
Polymyalgia Rheumatica	B	B	B
!Wenn innerhalb der letzten vier Wochen!: - Gürtelrose - Epstein-Barr-Virus	 B B	 B B	 B B

- Hepatitis A	B	B	B
- Myokarditis	B	B	B

Erkrankung	T1	T2	T3
Kategorie A – DO_Somatik = 1 Einschluss uneingeschränkt möglich | kein Ausschluss			
Arthrose	A	A	A
Bluthochdruck	A	A	A
Blutungsstörungen	A	A	A
Herzkranzgefäßerkrankungen	A	A	A
Angeborene Herzerkrankung	A	A	A
Alopecia areata	A	A	A
Diabetes mellitus Typ 2 Achtung! Bei bisherigen Daten Fehler beim Auslesen oder in der KKS-Datenbank, da ein Kreuz nicht eingelesen wird. Sorgfältige Überprüfung des Diabetes-Typs notwendig!	A	A	A
Dengue-Fieber	A	A	A
Gutartige Tumore (außerhalb des Kopfes)	A	A	A
Fettstoffwechselstörungen	A	A	A
Einfache Schilddrüsenunter- oder überfunktion	A	A	A
Kalte Knoten an der Schilddrüse / Entfernung (von Teilen) der Schilddrüse	A	A	A
Abszesse	A	A	A
Adenom	A	A	A
Aktinische Keratose	A	A	A
benigne Prostatahyperplasie	A	A	A
Carpaltunnelsyndrom	A	A	A
chron. Sinusitis	A	A	A
COPD	A	A	A
Cystitis	A	A	A
Dermatitis	A	A	A
Divertikulose	A	A	A
Endometriose	A	A	A
erhöhte Triglyzeride	A	A	A
essentieller Tremor	A	A	A
Faktor V Mutation	A	A	A
Fibromyalgie	A	A	A
Gastritis	A	A	A

Gebärmutter-CA (CA in situ)	A	A	A
Gicht	A	A	A
Geringungsstörung faktor 2	A	A	A
gutartiges Teratom	A	A	A
Hautbasaliom	A	A	A
Herpes	A	A	A
HPV (Humaner Papillomvirus)	A	A	A
Hyperakusis	A	A	A
IgG3-Mangel	A	A	A
Kälteurtikaria	A	A	A
Kardiainsuffizienz	A	A	A
Keratokonjunktivitis siccas	A	A	A
Kraniomandibuläre Dysfunktion	A	A	A
Läsionen in beiden Lungen	A	A	A
Lebensmittelintoleranzen: z.B. Laktose, Fructose usw.	A	A	A
Lichen ruber planus	A	A	A
Lipolymphödem	A	A	A
Lipome	A	A	A
Lungenembolie	A	A	A
Morbus Bechterew	A	A	A
metabolisches Syndrom	A	A	A
Morbus Meulengracht	A	A	A
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz"	A	A	A
Morbus Basedow	A	A	A
Morbus Menière	A	A	A
Morbus Raynaud Syndrom	A	A	A
Morbus Scheuermann	A	A	A
Nesselsucht	A	A	A
Nierenkolik	A	A	A
Nierensteine	A	A	A
Osteopenie	A	A	A
Osteoporose	A	A	A
ÖGD-Reflux	A	A	A
Papillom	A	A	A
Parästhesien	A	A	A

Pliatritis	A	A	A
Plica-Syndrom	A	A	A
Polyneuropathie	A	A	A
Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS)	A	A	A
Psoriasis	A	A	A
rechte Niere 20%	A	A	A
Refluxösophagitis	A	A	A
Rektozele	A	A	A
Rosacea	A	A	A
Sakroileitis	A	A	A
Schäden am Ischiasnerv	A	A	A
Schwermetallausleitung	A	A	A
Sinus pilomidalis	A	A	A
Slow Transit Syndrom	A	A	A
Sphinkterinsuffizienz	A	A	A
Spinalkanal Stenose	A	A	A
Spontan-Pneumothorax	A	A	A
Toxoplasmose	A	A	A
Vit.D Mangel	A	A	A
Vitiligo	A	A	A
von-Willebrand-Syndrom	A	A	A
Weißer Hautkrebs (frühes Stadium)	A	A	A
Wundrose	A	A	A
Wolf-Parkinson-White-Syndrom	A	A	A
Z. n. Thyreoidektomie	A	A	A
Zöliakie	A	A	A
Zystenniere	A	A	A
Zystitis	A	A	A
Zika-Virus	A	A	A
Urtikaria	A	A	A
Wenn länger als vier Wochen her:			
- Gürtelrose	A	A	A
- Epstein-Barr-Virus	A	A	A
- Hepatitis A	A	A	A
- Myokarditis	A	A	A

9.25 Anhang 25: Einteilung der Medikation in verschiedene Stoffklassen

Seite 1 von 2

Wirkstoff	Stoffklasse 1	Stoffklasse 2
Agomelatin	Agomelatin	Antidepressivum
Alprazolam	Benzo	
Amisulprid	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Amitriptylin	TZA	Antidepressivum
Aripiprazol	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Asenapin	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Atomoxetin	NaRI	Antidepressivum
Benperidol	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Bromazepam	Benzo	
Bromperidol	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Bupropion	NDRI	Antidepressivum
Buspiron	Anxiolytikum	
Carbamazepin	Antikonvulsivum	
Citalopram	SSRI	Antidepressivum
Chlordiazepoxid	Benzo	
Chlorprothixen	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Clobazam	Benzo	
Clomipramin	TZA	Antidepressivum
Clozapin	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Diazepam	Benzo	
Dikaliumclorazepat	Benzo	
Doxepin	TZA	Antidepressivum
Duloxetin	SNRI	Antidepressivum
Escitalopram	SSRI	Antidepressivum
Fluoxetin	SSRI	Antidepressivum
Flupentixol	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Fluphenazin	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Fluspirilen	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Fluvoxamin	SSRI	Antidepressivum
Haloperidol	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Hydroxyzin	Anxiolytikum	
Imipramin	TZA	Antidepressivum
Johanniskraut	Johanniskraut	
Lamotrigin	Antikonvulsivum	
Lavendelöl	Anxiolytikum	
Levomepromazin	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Lithium	Lithium	
Lorazepam	Benzo	
Loxapin	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Lurasidon	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Maprotilin	TZA	Antidepressivum

Seite 2 von 2

Wirkstoff	Stoffklasse 1	Stoffklasse 2
Medazepam	Benzo	
Melperon	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Mianserin	TZA	Antidepressivum
Milnacipran	SNRI	Antidepressivum
Mirtazapin	NaSSA	Antidepressivum
Moclobemid	MAO	Antidepressivum
Modafinil	Stimulanz	
Nortriptylin	TZA	Antidepressivum
Olanzapin	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Opipramol	TZA	Antidepressivum
Oxcarbazepin	Antikonvulsivum	
Oxazepam	Benzo	
Paliperidon	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Paroxetin	SSRI	Antidepressivum
Perazin	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Perphenazin	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Pimozid	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Pipamperon	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Prazepam	Benzo	
Pregabalin	Antikonvulsivum	
Promethazin	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Prothipendyl	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Quetiapin	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Quetiapin retard	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Reboxetin	NaRI	Antidepressivum
Risperidon	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Sertralin	SSRI	Antidepressivum
Sulpirid	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Thioridazin	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum
Tianeptin	SRE	Antidepressivum
Topiramat	Antikonvulsivum	
Tranylcypromin	MAO	Antidepressivum
Trazodon	SSRI	Antidepressivum
Trimipramin	TZA	Antidepressivum
Valproinsäure	Antikonvulsivum	
Venlafaxin retard	SNRI	Antidepressivum
Vortioxetin	SSRI	Antidepressivum
Zaleplon	ZSubstanz	
Ziprasidon	NeuroleptikumGen2	Neuroleptikum
Zolpidem	ZSubstanz	
Zopiclon	ZSubstanz	
Zuclopenthixol	NeuroleptikumGen1	Neuroleptikum

9.26 Anhang 26: Young Mania Rating Scale (YMRS)

HAMA

Bitte nur die jeweils zutreffende Ziffer ankreuzen. **Bitte alle Feststellungen beantworten!**

	nicht vorhanden	gering	mäßig	stark	sehr stark
	0	1	2	3	4
1. Ängstliche Stimmung Sorgen, Erwartung des Schlimmsten, furchtvolle Erwartungen, Reizbarkeit	☐	☐	☐	☐	☐
2. Spannung Gefühl von Gespanntheit, Erschöpfung, Schreckhaftigkeit, Neigung zum Weinen, Zittern, Gefühl von Unruhe, Rastlosigkeit, Unfähigkeit, sich zu entspannen	☐	☐	☐	☐	☐
3. Furcht vor Dunkelheit, vor Fremden, vor Alleingelassenwerden, vor Tieren, vor Straßenverkehr, vor Menschenmengen	☐	☐	☐	☐	☐
4. Schlaflosigkeit Einschlafschwierigkeiten, Durchschlafstörungen, Nicht-Ausgeruhtsein u. Abgeschlagenheit beim Aufwachen, Träume, Alpträume, Pavor nocturnus	☐	☐	☐	☐	☐
5. Intellektuelle Leistungs-beeinträchtigung Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisschwäche	☐	☐	☐	☐	☐
6. Depressive Stimmung Interessenverlust, mangelnde Freude an Hobbys, Niedergeschlagenheit,	☐	☐	☐	☐	☐
7. Allgemeine somatische Symptome (muskulär) Muskelschmerzen, Muskelzuckungen, Muskelsteifheit, Myoklonische Zuckungen, Zähneknirschen, unsichere Stimme, erhöhter Muskeltonus	☐	☐	☐	☐	☐
8. Allgemeine somatische Symptome (sensorisch) Tinnitus (Ohrensausen, Ohrenklingen), verschwommenes Sehen, Hitzewallungen und Kälteschauer, Schwächegefühl, Kribbeln	☐	☐	☐	☐	☐
9. Kardiovaskuläre Symptome Tachykardie, Herzklopfen, Brustschmerzen, Pochen in den Gefäßen, Ohnmachtsgefühle, Aussetzen des Herzschlags	☐	☐	☐	☐	☐
10. Respiratorische Symptome Druck- oder Engegefühl in der Brust, Erstickungsgefühl, Seufzer, Dyspnoe	☐	☐	☐	☐	☐
11. Gastro-intestinale Symptome Schluckbeschwerden, Blähungen, Bauchschmerzen, Schmerzen vor oder nach dem Essen, Sodbrennen, Magenbrennen, Völlegefühl, saures Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, Darmkollern, Durchfall, Gewichtsverlust, Verstopfung	☐	☐	☐	☐	☐
12. Uro-genitale Symptome Häufiges Wasserlassen, Harndrang, Amenorrhoe, Menorrhagie, Entwicklung einer Frigidität, Ejaculatio praecox, Libidoverlust, Impotenz	☐	☐	☐	☐	☐
13. Neurovegetative Symptome Mundtrockenheit, Erröten, Blässe, Neigung zum Schwitzen, Schwindel, Spannungskopfschmerz, Gänsehaut	☐	☐	☐	☐	☐
14. Verhalten beim Interview Zappeligkeit, Rastlosigkeit oder Hin- und Herlaufen, Händetremor, Augenbrauenfurchen, abgespanntes Gesicht, Seufzer oder beschleunigte Atmung, blasses Gesicht, Luftschlucken, Lidzucken, Tics, Schwitzen	☐	☐	☐	☐	☐

YMRS

Young Mania Rating Scale

Bitte alle Fragen beantworten!

1. Gehobene Stimmung

- ☐ = keine (0)
- ☐ = Leicht oder möglicherweise erhöht, wenn nachgefragt (1)
- ☐ = Definitiv subjektiv gehoben; optimistisch; selbstbewusst; fröhlich; dem Zusammenhang angemessen (2)
- ☐ = Gehoben; dem Zusammenhang unangemessen; humorvoll (3)
- ☐ = Euphorisch; unangebrachtes Lachen; Singen (4)

2. Erhöhte motorische Aktivität - Energie

- ☐ = Keine (0)
- ☐ = Subjektiv erhöht (1)
- ☐ = Angeregt; vermehrte Gestik (2)
- ☐ = Übermäßige Energie; zeitweise hyperaktiv; unruhig (kann beruhigt werden) (3)
- ☐ = Motorische Erregung; andauernde Hyperaktivität (kann nicht beruhigt werden) (4)

3. Sexuelles Interesse

- ☐ = Normal; nicht erhöht (0)
- ☐ = Leicht oder möglicherweise Erhöht (1)
- ☐ = Definitive subjektive Zunahme auf Nachfrage (2)
- ☐ = Spontan sexuelle Themen ansprechend; führt sexuelle Themen aus; nach Selbstaussage Hypersexuell (3)
- ☐ = Offene sexuelle Handlungen (gegenüber Patienten, Personal oder Interviewer) (4)

4. Schlaf

- ☐ = Berichtet keinen Rückgang der Schlafdauer (0)
- ☐ = Schläft bis zu einer Stunde weniger als normal (1)
- ☐ = Schläft mehr als eine Stunde weniger als normal (2)
- ☐ = Berichtet geringeres Schlafbedürfnis (3)
- ☐ = Bestreitet Schlafbedürfnis (4)

5. Reizbarkeit

- ☐ = Keine (0)
- ☐ = Subjektiv erhöht (2)
- ☐ = Zeitweise reizbar während des Interviews; kürzlich Episoden von Ärger und Verdruss auf der Station (4)
- ☐ = Häufig reizbar während des Interviews; durchgehend kurz und knapp (6)
- ☐ = Feindselig; unkooperativ; Interview unmöglich (8)

6. Rededrang (Tempo und Qualität)

- ☐ = Keine Zunahme (0)
- ☐ = Fühlt sich gesprächig (2)
- ☐ = Zeitweise erhöhtes Tempo und Quantität; zeitweise weitschweifig (4)
- ☐ = Getrieben; ständig erhöhtes Tempo und Quantität; schwer zu unterbrechen (6)
- ☐ = Rededrang; nicht zu unterbrechen; ständiges Reden (8)

9.27 Anhang 27: Beck-Depressions-Inventar (BDI)

BDI

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in dieser Woche einschließlich heute** gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2, oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie ihre Wahl treffen.

A

0 Ich bin nicht traurig.
1 Ich bin traurig.
2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

0 Ich fühle mich nicht als Versager.
1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

0 Ich habe keine Schuldgefühle.
1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
1 Ich bin von mir enttäuscht.
2 Ich finde mich fürchterlich.
3 Ich hasse mich.

H

0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
2 Ich würde mich am liebsten umbringen.
3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

0 Ich weine nicht öfter als früher.
1 Ich weine jetzt mehr als früher.
2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

0 Ich bin so entschlussfreudig wie immer.
1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
3 Ich finde mich hässlich.

O

0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

0 Ich schlafe so gut wie sonst.
1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
1 Ich ermüde schneller als früher.
2 Fast alles ermüdet mich.
3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen

JA ☐ NEIN ☐

T

0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
1 Ich interessierte mich weniger für Sex als früher.
2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

9.28 Anhang 28: Mehrfach-Wortwahl-Test-B (MWT-B)

1

Pat.ID _____

Datum |__|__|__|__|__|__|__|__|

MWT - B

Der Testleiter legt dem Probanden das Testformular (siehe nächste Seite) mit der Bitte vor, sich die Anweisungen am Kopf des Bogens durchzulesen. Dem Probanden wird gesagt, er solle rückfragen, falls er etwas nicht verstanden habe. Gewöhnlich genügt diese Instruktion. Dennoch sollte man noch abwarten, ob die erste Aufgabe richtig gelöst wird. Andernfalls lässt sich der Lösungsvorgang noch einmal an der ersten Wortzeile demonstrieren.

Auf die Frage, ob mehr als ein Wort richtig sein könne, ist zu antworten, dass höchstens ein Wort richtig sei. Es dürften nie zwei Wörter in einer Zeile durchgestrichen werden. Manchmal wird von Testpersonen gefragt, wie viel Zeit ihnen zur Verfügung stehe. Sie sollten darauf hingewiesen werden, dass sie beliebig viel Zeit haben und dass es also nicht auf ihre Geschwindigkeit ankomme.

Da die Aufgaben von oben nach unten der Schwierigkeit nach zunehmen, ist es auffällig, wenn jemand mehrere Aufgaben nicht löst und weiter unten dann einige hintereinander richtig anstreicht. Hier ist es notwendig, einzeln auf die Wortreihen mit der Bitte zu deuten, sie sich noch einmal genau anzuschauen. (Häufig liegen dann Störungen vor, die nicht in die Testleistung eingehen sollten, wie Konzentrationsschwäche oder medikamentenbedingtes Verschwimmen der Buchstaben vor Augen.

Auswertung: Man gibt für jede Zeile, in der das richtige Wort durch- oder angestrichen ist, einen Punkt. (Zeilen mit mehr als einem durchgestrichenen Wort werden nicht gewertet). Die Punkte werden zusammengezählt und ergeben die Rohpunktzahl.

Richtige Lösungen:

1	Nase	14	Radium	27	Maut
2	Funktion	15	kentern	28	Kerosin
3	Streik	16	Kantate	29	verbrämen
4	Kulisse	17	kaschieren	30	Kapaun
5	Gelenk	18	Lid	31	Kassiber
6	sozial	19	Dissonanz	32	Keuper
7	Symphonie	20	Inferno	33	Purin
8	Amme	21	Klistier	34	Klonus
9	Kruste	22	kulinarisch	35	Adept
10	Krise	23	Torso	36	Indigenat
11	Tinktur	24	Kleiber	37	Brekzie
12	Infusion	25	Recke		
13	Föderalismus	26	Matrone	**Summe**	

Unterschrift:	**Datum:**

2

Pat.ID _____

MWT - B

Anweisung:
Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht nur ein Wort, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch

1. Nale – Sahe – Nase- Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahm – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symlanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse - Surke - Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium
15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schlaieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz - Siodenz

Pat.ID _____

MWT - B

20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannasrisch
23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24. Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse - Recke – Ulte
26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
29. Beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen
30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgessar – Ringelaar
37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria

9.29 Anhang 29: Positives Ethikkomissionsvotum für den Standort Marburg

Philipps Universität Marburg

› Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn
Prof. Dr. Tilo Kircher
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Rudolf-Bultmann-Str. 8
D-35033 Marburg

Fachbereich Medizin
Dekanat/Ethikkommission
Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)

Tel.: 06421 586 6487
Fax: 06421 586 6585
Sek.: D. Raiss/M. Backes
E-Mail: ethikkom@staff.uni-marburg.de
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360
35032 Marburg
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm
Az.: Studie 07/2014

Marburg, den 07.02.2014

Studie: DFG-Forschergruppe 2107 „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion".

WP1 –	Analyse der Neurobiologie im Verlauf affektiver Störungen – die Marburg Affective Disorder Cohort Study (MACS), Prof. Udo Dannlowski, Prof. Carsten Konrad, Prof. Tilo Kircher
WP3 –	microRNAs als Regulatoren der Neuroplastizität bei affektiven Störungen, Prof. Gerhard Schratt
WP4 –	Zellulärer Stress und mitochondiale Funktionsstörungen bei affektiven Erkrankungen, Prof. Carsten Culmsee
WP5 –	Integrierte Analyse genetischer, epigenetischer und umweltbedingter Vulnerabilitätsfaktorenin affektiven Störungen, Prof. Marcella Rietschel, PD Axel Krug, Dr. Stephanie Witt, Prof. Markus Nöthen
WP6 –	Methodische Aspekte longitudinaler MRT Studien: Reliabilität, Qualitätssicherung statistische Genetik und Genetische Epidemiologie, Prof. Andreas Jansen, PD Astrid Dempfle
CP1 –	Zentralprojekt Biomaterialbank (BMB), PD Ina Pfefferle, Prof. Harald Renz, Prof. Dr. Thomas Schulze

Eingereichte Unterlagen:

1. Ihr Anschreiben vom 07.01.2014,
2. Ihre Stellungnahme vom 04.02.2014 zum Ethikkommissionsgutachten vom 24.01.2014,
3. Ethikantrag FOR 2107 – Version 2 vom 04.02.2014,
4. Studienprotokoll und Ablaufplan,
5. Detailinformationen zur Biomaterialienbank MACS/CP1 als Teil der Biobank Göttingen KFO241
6. Datenschutzrechtliche Stellungnahme zum Datenschutzkonzept für die Klinische Forschergruppe 241 Universitätsmedizin Göttingen vom 04.02.2014,
7. Probandeninformation und Einwilligung - Neuropsychologie und MRT - Version 2, 04.02.14,
8. Patienteninformation und Einwilligung – Neuropsychologie und MRT – Version 2, 04.02.14,
9. Probandeninformation und Einwilligung Reliabilitätsuntersuchung – Version 2, 04.02.14,
10. Forschergruppenantrag bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft zum Thema „Neurobiology of affective disorders: A translational perspective on brain structure and function",
11. Ethikvoten der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg zu entsprechenden Vorstudien,
12. Votum der Ethikkommission der Med. Fakultät Universitätsmedizin Göttingen vom 31.07.2013 zur Forschergruppe KFO241 „Genome-wide dissection of genotype-phenotype relationships in the longitudinal course of psychosis",
13. Ethikvoten der Universitäten München, Bochum, Tübingen, Ulm und Graz zur Biomaterialsammlung im Rahmen der klinischen Forschergruppe 241 der Universitätsmedizin Göttingen,
14. CRF der Biomaterialbank Universitätsmedizin Göttingen (elektronische Eingabemaske),
15. Arbeitsanweisung Blutabnahme in Göttingen SOPBL-02, Version 02 v. 30.05.2012,
16. Datenschutzkonzept für die klinische Forschergruppe 241, Universitätsmedizin Göttingen vom 18.07.2012,
17. Benutzerhandbuch STARLIMS Klinische Forschergruppe 241 vom 15.05.2012,

Sekretariat : Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr
Frau Backes Montag – Donnerstag 14.00 – 16.00 Uhr

Kommissionsmitglieder: □ Prof. Dr. med. R. Berger, □ Prof. Dr. jur. G. Freund, □ Prof. Dr. Dr. H. Brettel, □ Prof. Dr. med. J.-C. Krieg, □ Prof. Dr.med. Czubayko, □ Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender), □ PD Dr. C. Seifart, □ Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender), □ Prof. Dr. med. R. Maier, □ Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff, □ Dipl.Math. B. Greene □ Dr. rer. nat. Nina Timmesfeld, □ Prof. Dr. med. A. Neubauer, □ PD Dr. B. Tackenberg, □ Bettina Nieth, □ Dr. Thomas Neubert, □ cand. med. Christian Kreisel, □ cand. med. Martin Fries

18. Patienteninformation und Einwilligung – Biobank – Version 3, 07.02.2014,
19. Probandeninformation und Einwilligung – Biobank – Version 3, 07.02.2014,
20. Rekrutierungsflyer zur Studie.

Sehr geehrter Herr Professor Kircher,

vielen Dank für Ihre ausführliche Stellungnahme sowie die Nachreichung fehlender Unterlagen und entsprechenden Modifikationen und Korrekturen in den eingesandten Unterlagen entsprechend unserem Gutachten vom 24.01.2014. Damit sind alle Auflagen erfüllt. Es bestehen nunmehr keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihr Gutachten mit einem

positiven Ethikkommissionsvotum

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen
für die Ethik-Kommission des
Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter
(Vorsitzender Ethikkommission)

9.30 Anhang 30: Zusatz zum Ethikkomissionsvotum für den Standort Münster

ÄRZTEKAMMER WESTFALEN-LIPPE

medizinische fakultät
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

ETHIK KOMMISSION
der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität

Gartenstraße 210 – 214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@aekwl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210 – 214 · 48147 Münster

Herrn
Prof. Dr. med. Dr. phil Udo Dannlowski
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Philipps-Universität Marburg
Rudolf-Bultmann-Straße 8
35039 Marburg

1. August 2014

Unser Aktenzeichen: **2014-422-b-S** (bitte immer angeben!)
Prüfplancode: DFG Gesch.z. DA 1151/5-1
Sponsor / Finanzierung: DFG Rahmenprogramm FOR 2107
Titel des Forschungsvorhabens:
„Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und -funktion"

Votum

Sehr geehrter Herr Prof. Dannlowski,

für das oben genannte Forschungsvorhaben, welches bereits von einer anderen Ethik-Kommission positiv bewertet wurde, haben Sie mit Schreiben vom 26.07.2014 die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission") beantragt.

Probanden für WP1 sollen auch in Münster am Universitätsklinikum rekrutiert werden. Das Biomaterial wird in die Biobank in Göttingen überführt.

Die Ethik-Kommission hat die in Anlage 1 näher bezeichneten Unterlagen geprüft.

Danach schließt sich unsere Ethik-Kommission dem Erstvotum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg (AZ:07/2014) an.

Somit bestehen seitens der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster grundsätzlich weder ethische noch juristische Bedenken gegen Ihre Beteiligung / die Beteiligung des Universitätsklinikums Münster an der oben genannten Studie.

Sie sind damit Ihrer Berufspflicht nach § 15 Abs. 1 der Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe nachgekommen.

Wesentliche Änderungen des Studiendesigns (Amendments) und Meldungen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sollten uns – möglichst koordiniert durch den Projektleiter / die Studienzentrale / den Sponsor - mit entsprechender Stellungnahme der erstvotierenden Ethik-Kommission zugeleitet werden.

Mitglieder: H.-W. Bothe (Vorsitzender), H. Pfeiffer (stellv. Vorsitzende),
F.-U. Müller, P. Scheurlen, R. Rapp-Engels, M. Freiling, P. Hucklenbroich, J. Ritter, H. Schulze-Mosking, H.-O. Steinmeyer, D. Voß, M. Quante

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
unser Az.: 2014-422-b-S
Schreiben vom: 1. August 2014

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die auf 50 % der Regelgebühr ermäßigten Gebühren erhaletn Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

Allgemeine Hinweise

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät Sie die Ethik-Kommission zu den mit Ihrem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Satz 1 Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe.

Die Einschätzung der Ethik-Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben keine Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer
Stellv. Vorsitzende der Ethik-Kommission

S. 2 von 4