

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas Marneros)



**Paraklinische Befunde bei gemischten Episoden  
bipolar affektiver und schizoaffektiver Erkrankungen**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

verteidigt  
am 03.09.2003  
mit dem Prädikat „cum laude“

von Yvonne Reinelt, geb. Junge, geboren am 08. Mai 1970 in Staßfurt /  
Sachsen-Anhalt

Betreuer: PD Dr. med. habil. Peter Brieger

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. habil. Ulrich Schneyer
2. PD Dr. med. habil. Stephanie Krüger
3. PD Dr. med. habil. Peter Brieger

**urn:nbn:de:gbv:3-000005674**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005674>]

## **Paraklinische Befunde bei gemischten Episoden bipolar affektiver und schizoaffektiver Erkrankungen**

**Fragestellung:** In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob Unterschiede bezüglich des Niveaus der Schilddrüsenparameter TSH, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, der Serumkonzentrationen der Vitamine B<sub>12</sub> und Folsäure, der computertomographisch oder magnetresonanztomographisch erfassten Hirnmorphologie und elektroenzephalographisch erfassbaren Veränderungen zwischen nach ICD-10 diagnostizierten gemischten Episoden bipolar affektiver und schizoaffektiver Erkrankungen im Vergleich zu nicht-gemischten Episoden bipolar-affektiver und bipolar-schizoaffektiver Störungen sowie im Vergleich zu anderen psychischen Störungen (rezidivierende unipolar depressive Störungen, schizophrene Erkrankungen und akute vorübergehende psychotische Störungen) bestehen.

**Methode:** Die Daten wurden aus den stationären Krankenakten von 214 Patienten aus den Jahren 1993 bis 2001 retrospektiv erfasst. Die Diagnosen waren streng nach ICD-10 gestellt worden. Die Gruppen waren nach Alter und Geschlecht parallelisiert.

**Befunde:** Es fanden sich lediglich bei einem der erfassten Parameter signifikante Unterschiede zwischen „gemischten“ Patienten und anderen, bei einem zweiten wurde ein Trend sichtbar. Patienten mit gemischten Episoden wiesen signifikant häufiger Allgemeinveränderungen im EEG und im Trend mehr Ventrikeldilatationen auf als die anderen Diagnosegruppen.

**Schlussfolgerung:** Die hier vorgelegte Arbeit unterstützt die Perspektive, dass es möglicherweise Unterschiede geben könnte, dass sie aber – wenn sie existieren – eher so gering ausgeprägt sind, dass sie mit klinischer Routinediagnostik nicht verlässlich erfasst werden.

## Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

BASG	Gemischte Episode bei bipolar affektiver Erkrankung
SASG	Gemischte Episode bei bipolar schizoaffektiver Erkrankung
BAS	Nicht-gemischte Episode bei bipolar affektiver Erkrankung
SAS	Nicht-gemischte Episode bei bipolar schizo-affektiver Erkrankung
UDS	Rezidivierende unipolar depressive Störung
SCH	Schizophrene Störung
AVP	Akute vorübergehende psychotische Störung
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
T <sub>3</sub>	Thyroxin
T <sub>4</sub>	Trijodthyronin
FT <sub>3</sub>	Freies Thyroxin
FT <sub>4</sub>	Freies Trijodthyronin
EEG	Elektroenzephalogramm
CT	Computertomogramm
MRT	Magnetresonanztomogramm

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1. <u>Einleitung</u></b>	<b>4</b>
1.1 <b>Zu den gemischten Zuständen</b>	<b>4</b>
1.2 <b>Störungen der Schilddrüsenfunktion bei affektiven Erkrankungen</b>	<b>7</b>
1.3 <b>Störungen des Vitamin B<sub>12</sub>- und Folsäure-Stoffwechsels bei affektiven Erkrankungen</b>	<b>9</b>
1.4 <b>Veränderungen in der cerebralen Bildgebung bei affektiven Erkrankungen</b>	<b>11</b>
1.5 <b>Auffälligkeiten im EEG bei affektiven Erkrankungen</b>	<b>12</b>
<b>2. <u>Fragestellung der Arbeit</u></b>	<b>14</b>
<b>3. <u>Material und Methodik</u></b>	<b>15</b>
3.1 <b>Patientengruppen</b>	<b>15</b>
3.2 <b>Datenerfassung</b>	<b>18</b>
3.2.1 <i>Erfassung der Parameter der Schilddrüsenfunktion und des Vitamin B<sub>12</sub>- und Folsäurestoffwechsels</i>	<b>18</b>
3.2.2 <i>Auswertung der Befunde der cerebralen Bildgebung</i>	<b>18</b>
3.2.3 <i>Auswertung der EEG-Befunde</i>	<b>18</b>
3.3 <b>Statistische Auswertung</b>	<b>19</b>
<b>4. <u>Ergebnisse</u></b>	<b>21</b>
4.1 <b>Schilddrüsenparameter</b>	<b>21</b>
4.1.1 <i>Allgemeine Charakteristika der Daten</i>	<b>21</b>
4.1.2 <i>Diagnose und TSH</i>	<b>22</b>
4.1.3 <i>Diagnose und T<sub>3</sub></i>	<b>23</b>
4.1.4 <i>Diagnose und T<sub>4</sub></i>	<b>25</b>
4.1.5 <i>Diagnose und FT<sub>3</sub></i>	<b>26</b>

4.1.6	<i>Diagnose und FT<sub>4</sub></i>	27
4.1.7	<i>Diagnose und Schilddrüsenfunktion</i>	29
4.1.8	<i>Zusammenfassung</i>	30
<b>4.2</b>	<b>Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure</b>	<b>30</b>
4.2.1	<i>Allgemeine Charakteristika der Daten</i>	30
4.2.2	<i>Diagnose und Vitamin B<sub>12</sub></i>	30
4.2.3	<i>Diagnose und Folsäure</i>	32
4.2.4	<i>Zusammenfassung</i>	33
<b>4.3</b>	<b>Cerebrale Bildgebung</b>	<b>34</b>
4.3.1	<i>Allgemeine Charakteristika der Daten</i>	34
4.3.2	<i>Diagnose und Ventrikeldilatationen</i>	34
4.3.3	<i>Diagnose und Abweichungen von der normalen Signalgebung</i>	36
4.3.4	<i>Diagnose und Äußere Atrophie</i>	37
4.3.5	<i>Zusammenfassung</i>	39
<b>4.4</b>	<b>EEG-Befunde</b>	<b>39</b>
4.4.1	<i>Allgemeine Charakteristika der Daten</i>	39
4.4.2	<i>Diagnose und Mittlere Frequenz</i>	39
4.4.3	<i>Diagnose und Maximale Amplitude</i>	41
4.4.4	<i>Diagnose und Grundrhythmustyp</i>	42
4.4.5	<i>Diagnose und Regelmäßigkeit</i>	44
4.4.6	<i>Diagnose und Allgemeinveränderungen</i>	45
4.4.7	<i>Diagnose und Erregbarkeit</i>	46
4.4.8	<i>Zusammenfassung</i>	47
<b>5.</b>	<b><u>Diskussion</u></b>	<b>48</b>
<b>5.1</b>	<b>Schilddrüsenparameter</b>	<b>48</b>
<b>5.2</b>	<b>Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure</b>	<b>51</b>
<b>5.3</b>	<b>Cerebrale Bildgebung</b>	<b>54</b>
5.3.1	<i>Abweichungen von der normalen Signalgebung</i>	54
5.3.2	<i>Ventrikeldilatationen</i>	56
5.3.3	<i>Äußere Atrophie</i>	57
<b>5.4</b>	<b>EEG-Befunde</b>	<b>58</b>
5.4.1	<i>Erregbarkeit</i>	58

5.4.2	<i>Allgemeinveränderungen</i>	59
5.4.3	<i>Sonstige EEG-Befunde</i>	59
5.5	<b>Abschließende Bemerkungen</b>	60
6.	<b><u>Literaturverzeichnis</u></b>	63
7.	<b><u>Thesen der Arbeit</u></b>	71

# 1. Einleitung

## 1.1 Zu den gemischten Zuständen

„Sodann aber begegnen uns ungemein häufig vorübergehend Zustandsbilder, die weder der manischen Erregung noch der Depression genau entsprechen, sondern eine Mischung von Krankheitszeichen der beiden Erscheinungsformen des manisch-depressiven Irreseins darstellen. ... Manische Kranke können vorübergehend nicht nur traurig oder verzweifelt, sondern auch still und gehemmt erscheinen; depressive beginnen zu lächeln, ein Lied zu singen, herumzulaufen. ... Ein Kranker geht vielleicht verstimmt und gehemmt zu Bett, wacht plötzlich mit dem Gefühle auf, als ob ein Schleier von seinem Hirn weggezogen wäre, verbringt den Tag in manischer Schaffensfreudigkeit, um am nächsten Morgen zerschlagen, mit schwerem Kopfe das ganze Elend seines Zustandes wieder in sich vorzufinden. Oder der hypomanische, übermütige Kranke unternimmt ganz unvermittelt einen schweren Selbstmordversuch.“ (Kraepelin 1896)

W. Weygandt und E. Kraepelin beschrieben erstmals 1899 systematisch die „Mischzustände“, die jedoch schon in den Werken von Hippokrates und Aretaeus von Kappadokien zu finden waren (Marneros 1999; Marneros 2001). Bei Mischzuständen nach Weygandt und Kraepelin handelt es sich um Phasen, bei denen die Symptome einer Manie und einer Depression vorliegen, es also zu einer „Mischung der Kardinalsymptome aus jeder der beiden typischen Phasen kommt“. Sie postulierten 6 Typen dieser Zustände, in denen es zum Vermischen depressiven und manischen Denkens, Gestimmtseins und Verhaltens kommt (Kraepelin 1899).

**Übersicht 1.1:** Typen der Mischzustände nach Kraepelin und Weygandt (Kraepelin 1899):

1. Depressive oder ängstliche Manie
2. Erregte Depression
3. Unproduktive gedankenarme Manie
4. Manischer Stupor
5. Ideenflüchtige Depression
6. Gehemmte Manie

Nachdem das Konzept der Mischzustände anfänglich schnell aufgegriffen wurde, gab es einen Stillstand, nachdem ihm namhafte Wissenschaftler wie K. Schneider oder K. Jaspers kritisch gegenüberstanden, es sogar völlig ablehnten und die Möglichkeit des Auftretens gemischter Zustände negierten (Marneros 1999).

Seit Anfang der 70er Jahre kam es zu einer Wiedergeburt des Konzeptes vorwiegend in den USA, aber auch in Frankreich, Italien und Deutschland (Marneros 1999; Marneros 2001).

Heute ist allgemein anerkannt, dass es neben manischen und depressiven Episoden bipolarer Erkrankungen auch gemischte Episoden dieser Grunderkrankung gibt, diskutiert wird jedoch intensiv, welche Symptome eine Episode einer bipolaren Erkrankung aufweisen muss, um als „gemischt“ bezeichnet werden zu können und welche klinische Relevanz sie haben.

Die diagnostischen Manuale ICD-10 und DSM-IV geben enge definitorische Kriterien vor, die das Vollbild einer Manie sowie einer depressiven Episode verlangen, um die Diagnose einer gemischten Episode stellen zu können (Marneros 1999).

Daneben gibt es Stimmen, die sich für ein moderates diagnostisches Vorgehen aussprechen, das eine Diagnose dann erlaubt, wenn „sich ein Syndrom in prominenter Weise in das andere mischt“. Vorreiter waren dabei die Arbeitsgruppen um McElroy, um Akiskal und Perugi sowie um Berner, die mit den sogenannten Cincinnati-, Pisa- und Wiener Kriterien moderate Systeme für die Diagnose einer gemischten Episode schufen (Marneros 1999).

Die Angaben zur Prävalenz gemischt bipolarer Episoden differieren zwischen 5% und 70% aller bipolar-affektiven Patienten, wobei die Höhe abhängig ist von den diagnostischen Kriterien, die angewendet wurden (Bauer et al. 1994; Marneros 1999; McElroy et al. 2000).

Zur Frage der Einordnung gemischter Episoden in die Gruppe der affektiven Erkrankungen herrscht noch große Uneinigkeit. Manche Autoren sehen sie als getrennte Form affektiver Störungen, andere als Übergangsform zwischen Manie und Depression, wieder andere bezeichnen sie als Unterart einer Manie, einige als Form von Rapid-Cycling, da sie einige Charakteristika aufweisen, die bei Patienten mit Rapid-Cycling gefunden wurden (Marneros 1999).

Übersicht über einige Merkmale gemischter Episoden gibt nachfolgende Tafel:

### **Übersicht 1.2:** Klinische Charakteristika gemischter Episoden (McElroy et al. 1992):

Sie sind

- sind häufiger bei Frauen
- haben eine breite und variable Phänomenologie
- haben ein höheres Suizidrisiko
- verursachen längere Krankheitsdauer, Episodendauer und häufigere Krankenhausaufenthalte
- zeigen häufiger depressive Erkrankungen in der Familie
- sind assoziiert mit einem höheren Alkohol- und Substanzmissbrauch
- zeigen häufiger neurologische Auffälligkeiten
- haben eine schlechte Prognose
- respondieren schlecht auf Lithium

Nun könnte das eventuelle Vorhandensein charakterisierender Merkmale gemischter Episoden, wie z.B. Befunde klinischer oder paraklinischer Untersuchungen, die Einordnung in die Gruppe der Affektiven Störungen erleichtern. So gab es in den letzten Jahren verschiedene Arbeiten, die sich mit der Frage des Vorliegens von insbesondere Schilddrüsenfunktionsstörungen bei gemischten Episoden befassten. Diese Untersuchungen sollen in der hier vorliegenden Arbeit nachvollzogen, aber auch um Befunde erweitert werden, die Veränderungen der Folsäure- und Vitamin B<sub>12</sub>-Serumspiegel, der kortikalen Bildgebung und des EEG betreffen, da vielfach gezeigt wurde, dass diese Parameter bei Patienten mit affektiven Störungen verändert sein können.

### **1.2 Störungen der Schilddrüsenfunktion bei affektiven Erkrankungen**

Schon der irische Arzt Robert James Graves (1796-1853), neben Basedow einer der Erstbeschreiber der hyperthyreoten Schilddrüsenfunktionsstörungen mit orbitaler Beteiligung (Jay 1999), berichtete 1864 von Beobachtungen, die er bei Patienten mit "endemischem Kropf" gemacht hatte. Diese zeigten oft ausgeprägte Stimmungsänderungen hin zu Trübsinn und Melancholie (Goodwin und Jamison 1990).

Bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden immer wieder psychische Manifestationen gefunden. So zeigen manifest hyperthyreote Patienten emotionale Labilität, erhöhte Reizbarkeit, Euphorie, Ablenkbarkeit,

Aufmerksamkeitsdefizite, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, psychotische Phänomene und Halluzinationen, aber in Einzelfällen auch Depressionen, Lethargie, Apathie und Rückzugstendenzen. Latente Hyperthyreosen präsentieren sich häufig mit Symptomen, die am ehesten durch den Terminus „dysphorische Manie“ beschrieben werden, sie zeigen "geistige Instabilität und Irritabilität". Auch Hypothyreose, unabhängig ob latent oder manifest, weisen psychische Symptome auf, die Depression, reduzierte Gedächtnisleistungen, Apathie, sozialen Rückzug, Verlust von Interesse und generelle Funktionsverlangsamung umfassen (Esposito et al. 1997). Diese Auffälligkeiten führten zu der Überlegung, ob sich bei Patienten mit psychischen Erkrankungen generell Abweichungen von der normalen Funktion finden lassen, so dass die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse seit mehreren Jahrzehnten Gegenstand der psychiatrischen Forschung ist, wobei sich zeigte, dass sich die größten Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenfunktion und Psychopathologie auf dem Gebiet der affektiven Erkrankungen finden lässt (Esposito et al. 1997).

Bereits 1969 konnte durch eine Arbeitsgruppe um Prange gezeigt werden, dass Patienten auf eine trizyklische antidepressive Medikation bei zusätzlicher Gabe von Trijodthyronin deutlich schneller ansprachen, diese Befunde konnten in den darauffolgenden Jahren mehrfach repliziert werden (Joffe und Singer 1990; Musselman und Nemeroff 1996; Esposito et al. 1997; Broich 1999).

Obwohl die meisten Patienten mit Erkrankungen der Schilddrüse irgendwann psychische Auffälligkeiten entwickeln, fanden sich bei depressiven Erkrankungen keine erhöhten Prävalenzen an manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen (die Serumspiegel der peripheren Hormone  $FT_3$ ,  $FT_4$ ,  $T_3$ ,  $T_4$  weichen, ebenso wie die Serumspiegel des TSH, vom Normwert ab) (Haggerty und Prange 1995; Hendrick et al. 1998). Deutlich wurde aber, dass Patienten mit Depressionen häufiger latente Hypothyreosen aufweisen (TSH ist erhöht, die peripheren Werte befinden sich im Normbereich), eine verminderte TSH-Sekretion nach TRH-Stimulation zeigen, sowie eine erhöhte Anzahl von Schilddrüsen-Autoantikörpern aufweisen (Haggerty und Prange 1995; Esposito et al. 1997; Hendrick et al. 1998; Broich 1999; Kujawa und Nemeroff 2000).

Es gab in den letzten Jahren eine große Anzahl von Veröffentlichungen zum Thema Schilddrüsenfunktion bei bipolaren Störungen. Hyperthyreose Störungen

scheinen bei Patienten mit bipolaren Störungen selten aufzutreten, wenn sie aber vorkommen, am ehesten mit manischen Episoden assoziiert zu sein (Lee et al. 1991; Hendrick et al. 1998). Häufiger fanden sich bei bipolaren Störungen hypothyreote Schilddrüsenfunktionsstörungen. Von einigen Autoren war dabei der Einfluss von Lithium und Carbamazepin, die modulierend auf die Schilddrüse wirken, als Ursache für diese Befunde gesehen worden. Eine Arbeitsgruppe um Valle (1999) untersuchte Patienten mit bipolaren Störungen, die weder Lithium noch Carbamazepin erhielten und fanden deutlich niedrigere Raten an Hypothyreosen als andere, was solche Überlegungen stützt.

Einige wenige Studien befassten sich mit den Parametern der Schilddrüsenfunktion speziell bei Patienten mit „mixed states“. Joffe et al. (1994) fanden keine Unterschiede in den Funktionsparametern der Schilddrüse zwischen gemischten und nicht-gemischten Bipolaren, jedoch beschrieben Zarate et al. (1997) erhöhte TSH-Werte bei unauffälligen peripheren Hormonwerten bei Patienten mit gemischten Zuständen im Vergleich zu manischen Episoden. Ähnliche Ergebnisse erzielte eine Arbeitsgruppe um Chang (1998), die ebenfalls manische mit gemischten Episoden verglich und dabei bei den Patienten mit „mixed state“ erhöhte TSH-Werte bei erniedrigten  $T_4$ - und normalen  $T_3$ -Werten fanden. Haggerty et al. (1997) fanden bei Patienten mit gemischten Episoden bipolarer Störungen und depressiven Episoden bipolarer Störungen einen Trend zum häufigeren Auftreten von Schilddrüsen-Autoantikörpern im Vergleich zu Patienten mit manischen Episoden und unipolar-depressiven Verläufen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es Assoziationen zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen, insbesondere Hypothyreosen, und affektiven Erkrankungen zu geben scheint. Verschiedene Theorien versuchen erste Erklärungsansätze zu geben, die tatsächlichen pathophysiologischen Zusammenhänge sind jedoch noch nicht vollständig geklärt, und bedürfen weiterer Forschung. Es wurden Hypothesen generiert, deren Bestätigung jedoch noch aussteht:

- eine Reduktion der thyroidalen Hormonaktivität führt zu einer veränderten Aktivität der beta-adrenergen Rezeptoren, was wiederum zu einem funktionellen Abfall der katecholaminergen Transmission führt

- die Aktivität der Schilddrüsenhormone ist assoziiert mit einem reduzierten cerebralen Serotoninniveau
  - Thyroxin selbst ist Neurotransmitter
- (Esposito et al. 1997; Hendrick et al. 1998).

### **1.3 Störungen des Vitamin B<sub>12</sub>- und Folsäure-Stoffwechsels bei affektiven Erkrankungen**

Vitamin B<sub>12</sub> (Cobalamin) und Folsäure wurden seit Jahren mit einer Vielzahl von psychischen und neurologischen Symptomen, wie Verlangsamung kognitiver Prozesse, Änderungen der Gedächtnisleistungen, deliranten Zuständen, psychotischen Erscheinungen, Depression und Manie in Verbindung gebracht (Cervantes et al. 1999).

Beide Substanzen greifen in verschiedenste biochemische Prozesse des menschlichen Organismus ein, wobei ihre Stoffwechsel eng miteinander verbunden sind.

Cobalamin mit seinen Coenzymformen Adenosylcobalamin und Methylcobalamin fungiert als Überträger von Methylgruppen bei der Synthese von Methionin aus Homocystein, wobei als Nebenprodukt dieser Reaktion Tetrahydrofolsäure, die im Stoffwechsel aktive Coenzymform der Folsäure, entsteht. Tetrahydrofolsäure ist als Methylgruppenakzeptor und -donator an entscheidenden Schritten der DNA- und Proteinbiosynthese beteiligt (Biesalski 1997), und so auch, über die Beteiligung an der Bildung von Aminen als Neurotransmitter, von Membranproteinen und Phospholipiden, grundlegend für die neuronale Signaltransmission (Goodwin und Jamison 1990). Ein Beispiel ist die Bildung von Tetrahydrobiopterin, einem wichtigen Co-Faktor der Synthese von Dopamin, Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin aus Phenylalanin und Tryptophan (Hasanah et al. 1997; Bottiglieri et al. 2000; Coppen und Bailey 2000). Diskutiert werden zudem immer wieder die neurotoxischen Effekte von Homocystein, dessen Spiegel bei erniedrigten Vitamin B<sub>12</sub>- und Folat-Spiegeln erhöht ist, und eine Rolle bei neurologischen und psychischen Beeinträchtigungen spielen könnte (Bottiglieri 1996; Bottiglieri et al. 2000; Brenda et al. 2000).

Der Einfluss der Serumspiegel von Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure auf psychiatrische, insbesondere affektive Erkrankungen war in den vergangenen Jahren Thema zahlreicher Studien. So wurden von verschiedenen Autoren hohe Inzidenzen von Folsäure-Mangel bei depressiven (25-35%), schizophrenen (25-35%) oder Patienten mit organischen Psychosen (12-36%) gefunden, wobei Patienten mit depressiven Erkrankungen die niedrigsten Serumspiegel aufwiesen (Bottiglieri 1996; Alpert und Fava 1997). Auch wurde mehrfach vom schlechteren Ansprechen auf eine antidepressive Medikation bei niedrigem Folsäure-plasmaspiegel berichtet (Alpert und Fava 1997; Fava et al. 1997; Coppen und Bailey 2000). Es gab jedoch auch Studien, die keine Erniedrigungen im Folsäurespiegel bei psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Depressionen nachweisen konnten (Wolfersdorf und König 1995; Skerit 1998; Brenda et al. 2000).

Neuere Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Serumspiegeln beider Vitamine und bipolar-affektiven Erkrankungen beschäftigen, fanden keine Unterschiede zu unipolaren Verläufen hinsichtlich der Folsäure-Serumspiegel. Unterschiede zwischen beiden Entitäten zeigten sich jedoch in der Menge der in den Erythrozyten gespeicherten Folsäure: Patienten mit bipolaren Störungen wiesen gegenüber denen mit unipolaren Störungen erniedrigte Werte auf, wobei sich keine Unterschiede zwischen depressiven und manischen Phasen beschreiben ließen (Hasanah et al. 1997; Cervantes et al. 1999).

In den letzten Jahren wurde durch mehrere Autoren die Sinnhaftigkeit der Bestimmung der Serumfolsäurespiegel diskutiert. Die Höhe des Serumfolsäurespiegels ist stark von nutritiven Effekten und dem Zusammenspiel zwischen Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub>-Stoffwechsel abhängig, so dass die Bestimmung des in den Erythrozyten gespeicherten Folat, dessen Menge durch genannte Faktoren kaum beeinflusst wird, als aussagekräftiger postuliert wurde und in Zukunft im Mittelpunkt weiterer Untersuchungen stehen sollte (Bottiglieri 1996; Hasanah et al. 1997; Cervantes et al. 1999; Bottiglieri et al. 2000).

#### **1.4 Veränderungen in der cerebralen Bildgebung bei affektiven Erkrankungen**

Die Einführung der cerebralen Computertomographie und später der Magnetresonanztomographie hat die Suche nach möglichen hirnmorphologischen Korrelaten psychischer Erkrankungen intensiviert.

Es zeigte sich schon frühzeitig, dass cerebrale Läsionen, die z.B. aus Hirntumoren, Schlaganfällen oder Traumen resultierten, zu Änderungen in Stimmung und Verhalten führten. So schienen Läsionen im linken Frontallappen dazu zu tendieren, Depressionen auszulösen, während rechts temporofrontale Verletzungen Manien verursachten (Robinson et al. 1988). Auch aus diesen Beobachtungen resultierte die Überlegung, dass bipolare Erkrankungen mit Veränderungen in der Hirnstruktur assoziiert sein könnten (Kujawa und Nemeroff 2000).

Neben auffälligen Abweichungen der Hirnmorphologie schizophrener Patienten von Gesunden im Hinblick auf Erweiterungen der Ventrikel, allgemeine Hirnatrophie, kleinere Thalamus-Volumina und Veränderungen im Temporalappen (Ward und Friedman 1996; Hendren et al. 2000; Kujawa und Nemeroff 2000), gibt es eine große Anzahl von Studien, die cerebrale Auffälligkeiten bei affektiven Störungen berichteten.

So fanden sich immer wieder Erweiterungen der Seitenventrikel bei Patienten mit affektiven Störungen, wobei sich in den meisten Studien zwar signifikante Unterschiede zwischen bipolar Kranken und gesunden Kontrollen finden ließen, jedoch keine Unterschiede zu schizophrenen Patienten. Das Ausmaß der Erweiterungen wird als leicht- bis mittelgradig angegeben (Elkis et al. 1995; Hauser et al. 2000). Berichtet wurde zudem über Atrophie des Frontal- und Temporallappens, der Basalganglien, dabei insbesondere des Putamen und des Nucleus caudatus (Krishnan et al. 1993; Broich 1999; Drevets 2000).

Mehrere Autoren berichteten, dass bei bipolaren Patienten subkortikale Hyperintensitäten („white matter hyperintensities“), insbesondere frontal und periventrikulär, im Vergleich zu Gesunden häufiger auftraten (Aylward et al. 1994; Altshuler et al. 1995; Broich 1999; Kujawa und Nemeroff 2000). In einigen Studien war dieser Befund mit höherem Alter der Probanden assoziiert, wurde

aber auch bei Kindern mit bipolaren Erkrankungen nachgewiesen (Hendren et al. 2000).

### **1.5 Auffälligkeiten im EEG bei affektiven Erkrankungen**

Seitdem in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts erstmals elektrische Potentiale von der Oberfläche des Kopfes abgeleitet werden konnten, gab es die Hoffnung, mit Hilfe dieser Methode hirnorganische Korrelate psychischer Störungen finden zu können. Veränderungen des „normalen Erregungsablaufs“ im EEG bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen wurden schon frühzeitig erwähnt. Auch bei affektiven Erkrankungen fanden sich dabei einige immer wieder beschriebene Auffälligkeiten

Die Häufigkeit des Auftretens des vom „Normalen“ abweichenden EEG's bei affektiven Erkrankungen wird in der Literatur zwischen 20% und 40% angegeben, eine große Anzahl affektiv erkrankter Menschen zeigt also eine abweichende elektrische Hirnaktivität. Dabei scheinen sharp spikes, spike-and-wave-Komplexe und paroxysmale Dysrhythmien der am häufigsten auftretende Befund zu sein, wobei bei bipolaren Patienten sharp spikes das Bild prägen (Cook et al. 1986). Verschiedene Studien fanden eine erhöhte Alpha- und Theta-Aktivität bei Depressiven, wobei Patienten mit bipolaren Störungen eher reduzierte alpha- und erhöhte Beta-Aktivität zeigen (Hughes und John 1999). Jedoch wurde auch von erhöhter Aktivität jeder Wellenlänge bei bipolaren Störungen berichtet (El-Badri et al. 2001). Da erhöhte Anteile an Theta- und Delta-Aktivität im Wachzustand auch bei Patienten mit Epilepsien gefunden werden, postulierten einige Autoren einen Zusammenhang zwischen epileptischen Erkrankungen und bipolaren Störungen und sahen in diesem auch den Grund für das Ansprechen bipolarer Störungen auf eine antikonvulsive Therapie (Post et al. 1986).

Insgesamt sind die Untersuchungsergebnisse zur Frage von EEG-Auffälligkeiten bei bipolaren Störungen eher uneinheitlich und zeigen noch keine in mehreren Studien replizierten Befunde.

Dabei zeigt sich ein Problem, das kurz dargestellt werden soll. Das Elektroenzephalogramm wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Ein wichtige Tatsache ist dabei die Veränderung durch Psychopharmaka, wobei

dazu Neuroleptika ebenso wie Antidepressiva, Phasenprophylaktika und Tranquilizer führen können (Ulrich 1994). Untersuchungen bei unmedizierten Patienten liegen jedoch kaum vor.

## **2. Fragestellung der Arbeit**

Berücksichtigt man den in der Einleitung dargestellten Stand der Forschung, lassen sich für die Arbeit folgende Fragen formulieren:

1. Gibt es zwischen gemischten Zuständen bipolar-affektiver (BASG) und bipolar schizoaffectiver Erkrankungen (SASG), die nach ICD-10 diagnostiziert wurden, Unterschiede bezüglich des Niveaus der Schilddrüsenparameter TSH, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> sowie der Vitamine B<sub>12</sub> und Folsäure im Vergleich zu nicht-gemischten Episoden bipolar-affektiver (BAS) und bipolar-schizoaffectiver Störungen (SAS) sowie im Vergleich zu anderen psychischen Störungen (rezidivierende unipolar depressive Störungen (UDS), schizophrene Erkrankungen (SCH) und akute vorübergehende psychotische Störungen (AVP))?
2. Bestehen Unterschiede bezüglich der computertomographisch oder magnetresonanztomographisch erfassten Hirnmorphologie zwischen den oben genannten Diagnosegruppen?
3. Sind zwischen den zu vergleichenden diagnostischen Gruppen Unterschiede im Hinblick auf elektroenzephalographisch erfassbare Veränderungen zu finden?

### **3. Material und Methode**

#### **3.1 Patientengruppen**

Die vorliegende Untersuchung ist ein Teil einer in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg derzeit stattfindenden umfangreichen Querschnitts- und Verlaufsuntersuchung zu gemischten Zuständen bipolar-affektiver und bipolar-schizoaffektiver Erkrankungen. Dabei wurden alle Patienten erfasst, die in den Jahren von 1993 bis 2001 aufgrund eines „mixed state“ (ICD-10: F31.6, F38.1 oder F25.2) in der Klinik stationär behandelt worden waren. Diesem Projekt entstammen die 28 Patienten mit einer gemischt-affektiven sowie die 33 Fälle mit einer gemischt-schizoaffektiven Episode, die in die Untersuchung Eingang gefunden haben.

Die fünf Vergleichsgruppen der Arbeit bilden Patienten mit nicht gemischten Zuständen bipolar-affektiver und bipolar-schizoaffektiver Erkrankungen, rezidivierenden unipolar-depressiven, schizophrenen und akuten vorübergehenden psychotischen Störungen.

Die Patienten mit bipolar-affektiven (27 Fälle), schizoaffektiven (26 Fälle) und rezidivierenden unipolar-depressiven (34 Fälle) Erkrankungen entstammen dabei einer Population von Patienten, die im Rahmen einer großangelegten Studie zu affektiven Erkrankungen – dem „Affektivitätsprojekt“ - in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg untersucht wurden und noch werden. Bei den Patienten mit schizoaffektiven Störungen wurden ausschließlich Personen mit bipolaren Verläufen der Erkrankung in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Bei den Patienten mit nicht-gemischten Episoden einer bipolar-affektiven bzw. bipolar-schizoaffektiven Erkrankung wurden nur solche in die Untersuchung aufgenommen, die während der Aufenthalte in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg nie an einer gemischten Episode gelitten hatten.

Seit 1993 gibt es in der hiesigen Klinik eine Untersuchung zum Konzept der akuten vorübergehenden psychotischen Störung. Diesem Projekt wurden die Patienten ebendieser Vergleichsgruppe entnommen (33 Fälle).

Die Studien, denen die Patientengruppen entstammen, werden alle von der Deutschen Forschungsgesellschaft gefördert und unterstützt.

Die Patienten der Vergleichsgruppe mit einer schizophrenen Psychose (33 Fälle) entstammen dem Patientengesamtkontingent der Klinik, das in einer Datenbank mit Diagnosekodierung erfasst ist.

Erfasst wurden die Daten von insgesamt 214 Patienten, die anhand der in den Epikrisen festgelegten Diagnosen, die in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg nach den Forschungskriterien der ICD-10 (Dilling et al., 1994) gestellt werden, den einzelnen Gruppen zugeordnet wurden.

Um Einflüsse des Alters und des Geschlechts auf die Diagnose und die zu untersuchenden Variablen auszuschließen, wurden die Patienten, soweit möglich, nach Alter und Geschlecht parallelisiert.

### **3.2 Datenerfassung**

Bei Patienten, die in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg aufgenommen werden, gehört die Erfassung bestimmter biologischer Parameter zum Standardvorgehen. So werden laborchemische Untersuchungen durchgeführt, routinemäßig ein EEG sowie EKG abgeleitet, bei Neuaufnahmen findet eine cerebrale Bildgebung zum Ausschluss hirnorganischer Ursachen der Psychopathologie statt, zudem wird jeder Patient körperlich untersucht.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Krankenakten zusammengestellt, die archiviert sind.

Die vorliegende Untersuchung basiert auf der Erfassung und Auswertung der in den Krankenakten vorliegenden Daten.

#### *3.2.1 Erfassung der Parameter der Schilddrüsenfunktion und des Vitamin B<sub>12</sub>- und Folsäurestoffwechsels*

Für die vorliegende Arbeit wurden die Parameter Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure sowie die Höhe der Serumwerte der Schilddrüsenhormone quantitativ aus den vorliegenden Krankenakten erfasst. Sowohl die Parameter der

Schilddrüsenfunktion, als auch die Vitaminwerte wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme der in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durch das Zentrallabor des Klinikums bestimmt, das zur Gewährleistung reliabler Laborergebnisse an regelmäßigen Ringversuchen zur Qualitätssicherung teilnimmt.

Bis vor wenigen Jahren wurden die Hormone TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> bestimmt, in einer Übergangszeit kam es zur Bestimmung der Parameter TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, seit ca. 1998 ist man dazu übergegangen, als Grundlage zur Einschätzung der Schilddrüsenfunktion die Parameter TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> zu benutzen, da die Schilddrüsenhormone in hohem Maße an Thyroxinbindendes Globulin (TBG) gebunden sind und Erhöhungen der TBG-Werte zu deutlichen Erhöhungen der totalen T<sub>4</sub>-Spiegel führen, diese jedoch nichts über die tatsächlich verfügbare Serumhormonmenge aussagen. Diese Praxis hat sich noch nicht völlig durchgesetzt, was auch die geringe Zahl an FT<sub>3</sub>- und FT<sub>4</sub>-Werten erklärt, die in die Untersuchung aufgenommen werden konnte.

Aufgrund der Abgrenzung der pathologischen Schilddrüsenfunktion in Hyper-, Eu- und Hypothyreose und aufgrund der inhomogenen Datenlage erschien es sinnvoll, die vorliegenden Daten zusätzlich in einer ordinalen Variablen zusammenzufassen, die ebendiese Einteilung berücksichtigt. Dazu wurden die Patienten entsprechend der Höhe ihrer Hormonwerte 5 Gruppen zugeordnet, die, wie aus folgender Tabelle ersichtlich, gebildet wurden.

**Tabelle 3.1:** Kategorien der Schilddrüsenfunktion und ihre Grundlage

<b>Hyperthyreose</b>	- TSH erniedrigt und - periphere Werte erhöht
<b>latente Hyperthyreose</b>	- TSH erniedrigt und - periphere Werte im Referenzbereich des Zentrallabors der Universitätskliniken der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
<b>Euthyreose</b>	- TSH im Referenzbereich und - periphere Werte im Referenzbereich des Zentrallabors der Universitätskliniken der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
<b>latente Hypothyreose</b>	- TSH erhöht und - periphere Werte im Referenzbereich des Zentrallabors der Universitätskliniken der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
<b>Hypothyreose</b>	- TSH erhöht und - periphere Werte erniedrigt.

Patienten, deren Werte vom vorgegebenen Schema abwichen, wurden als Sonstige kodiert.

Für die Vitamine erfolgte keine weitere kategoriale Unterteilung.

### *3.2.2 Auswertung der Befunde der cerebralen Bildgebung*

Die Erhebung der Daten der cerebralen Bildgebung erfolgte anhand der in den Krankenakten vorliegenden Befunde. Ausgewertet wurden die schriftlichen Befunde der craniellen CT's bzw. MRT's von 158 Patienten (entspricht 73,8% der Gesamtstichprobe), die in der Klinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg untersucht worden waren. Dort erfolgte auch die Befundung der Bildgebung.

Erfasst wurde dabei, ob folgende cerebrale Auffälligkeiten beschrieben wurden: Ventrikeldilatationen, äußere Atrophie, Änderungen der Signalintensität (Hypodensitäten im CT, Hyperintensitäten in der T2- bzw. Flair-Wichtung des MRT). Die Frage nach Krankheitswertigkeit oder Genese eventuell vorhandener Auffälligkeiten wurde dabei nicht gestellt.

### *3.2.3 Auswertung der EEG-Befunde*

In der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erfolgt die Befundung der abgeleiteten EEG's durch die im stationären Bereich tätigen Assistenzärzte, durch einen Oberarzt werden die Ergebnisse supervidiert und mit den Assistenzärzten besprochen. Danach wird der endgültige Befund schriftlich fixiert und in den Krankenunterlagen abgelegt. Diese Befunde waren Grundlage der Datenerfassung.

Es wurden die EEG-Befunde von insgesamt 203 Patienten (entspricht 94,8% der Gesamtstichprobe) zur Untersuchung herangezogen, die Daten wurden nach einem operationalisierten Schema ausgewertet, das sich an die Beurteilungskriterien, die in einer Arbeit zu EEG-Befunden bei Patienten mit psychischen Störungen aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg verwendet wurden, anlehnt (vgl. Röttig, 2000). Bei den Patienten, die wiederholt behandelt wurden und bei denen aus diesem Grund kein EEG zur Indexepisode vorlag, wurde das in die

Studie aufgenommen, das ihr zeitlich am nächsten war. Welche Variablen erfasst wurden, zeigt nachstehende Tabelle.

**Tabelle 3.2:** Erfasste EEG-Parameter mit den zugeordneten Kriterien

<b>Mittlere Frequenz in /s</b>	
<b>Maximale Amplitude in <math>\mu</math>Volt</b>	
<b>Regelmäßigkeit des Grundrhythmus</b>	- regelmäßig - unregelmäßig
<b>Grundrhythmustyp</b>	- Alpha-Rhythmus - Beta-Rhythmus - sonstiger Rhythmus - nicht abgrenzbarer Rhythmus
<b>Allgemeinveränderung</b>	- keine - leicht - mittel - schwer
<b>Erregbarkeit</b>	- normal - steile Abläufe - epilepsietypische Potentiale (spikes, sharp waves, spike-wave-Komplexe) nur unter oder post Hyperventilation - epilepsietypische Potentiale

### 3.3 Statistische Auswertung

Zur Datenerfassung wurde eine in SPSS (Version 10.0) erstellte Datenmaske verwendet, mit ebendiesem Programm erfolgten auch die Bearbeitung und statistische Auswertung der Daten.

In der statistischen Auswertung wurden neben Methoden zur Deskription der Stichprobenmerkmale folgende Verfahren angewandt:

- unter der Annahme einer Normalverteilung wurden intervallskalierte Variablen mittels einfaktorieller Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA) mit anschließendem Bonferroni-Test untersucht;
- nominalskalierte Variablen wurden mittels Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test überprüft;
- ordinalskalierte Daten wurden mittels Kruskal-Wallis-Test getestet.

Dabei wurden zum ersten die 7 Diagnosegruppen (BASG, SASG, BAS, SAS, UDS, SCH, AVP) miteinander verglichen und zum zweiten, bezugnehmend auf das spezielle Interesse der Arbeit und die vorliegende Literatur, die gemischten Episoden mit den nicht-gemischten Episoden (wobei bipolar-affektive und bipolar-schizoaffektive Patienten zusammengefasst wurden).

Im weiteren wird gemäß den allgemeinen statistischen Regeln zufolge bei Vorliegen von  $p \leq 0.05$  von einem signifikantem Zusammenhang gesprochen. Liegt der Wert von  $p$  zwischen  $\geq 0,05$  und  $\leq 0.1$  wird dieses Ergebnis als Trend mitgeteilt.

#### **4. Ergebnisse**

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Auswertung der erhobenen Daten dargestellt. Der Ergebnisteil gliedert sich in 4 Abschnitte. Im ersten werden die Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion beschrieben, der zweite Abschnitt zeigt die Beziehungen der Diagnose und der Höhe der Vitaminwerte. Im dritten Abschnitt wird auf die Ergebnisse der Auswertung der Befunde der cerebralen Bildgebung eingegangen, der vierte Abschnitt beschäftigt sich mit den EEG-Befunden.

Auf die Alters- und Geschlechtszusammensetzung der Gesamtstichprobe und die Verteilung auf die Diagnosegruppen wurde schon im Kapitel 3.1. eingegangen. Zwischen den Gruppen zeigten sich aufgrund des Matchings keine signifikanten Unterschiede des Alters bzw. Geschlechts (s. Tab. 4.1 und 4.2).

**Tab. 4.1:** Altersverteilung der Gesamtstichprobe

	<b>BASG</b>	<b>SASG</b>	<b>BAS</b>	<b>SAS</b>	<b>UDS</b>	<b>SCH</b>	<b>AVP</b>
<b>Mittelwert</b>	46,11	44,36	48,41	43,85	38,91	44,94	40,58
<b>Median</b>	43,50	43,00	48,00	43,50	44,00	42,00	38,00
<b>Standardabweichung</b>	11,77	11,84	12,68	13,39	11,20	12,51	12,83

**ANOVA** Alter bei Aufnahme \* Diagnose:

df = 6      F = 1,12      p = 0,34

**Tab. 4.2:** Geschlechtsverteilung der Gesamtstichprobe

		<b>BASG</b>	<b>SASG</b>	<b>BAS</b>	<b>SAS</b>	<b>UDS</b>	<b>SCH</b>	<b>AVP</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Männlich</b>	<b>N</b>	9	16	13	14	17	15	10	94
	<b>(%)</b>	(32,1%)	(48,5%)	(48,1%)	(53,8%)	(50,0%)	(45,5%)	(30,3%)	(43,9%)
<b>Gesamt</b>	<b>N</b>	28	33	27	26	34	33	33	214
	<b>(%)</b>	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)

**Signifikanz  $X^2$  – Test nach Pearson** Geschlecht \* Diagnose:

$X^2 = 6,1$       df = 6      p = 0,41

## 4.1 Schilddrüsenparameter

### 4.1.1 Allgemeine Charakteristika der Daten

Von den insgesamt 214 Patienten, die in die Untersuchung aufgenommen wurden, lag bei 204 Patienten ein TSH-Wert vor. Von jeweils 155 Patienten konnten die Parameter T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> erfasst werden. Die Parameter FT<sub>3</sub> und FT<sub>4</sub> fanden sich nur bei je 77 Patienten in den Krankenunterlagen.

Nach Bildung der Untergruppen der Schilddrüsenfunktion, wie in Kapitel 3.2.1, Tab. 1, beschrieben, konnten 192 Patienten (entspricht 89,7% der Gesamtstichprobe) eindeutig einer Gruppe zugeordnet werden. Dabei zeigten 167 Patienten euthyreote, 22 Patienten latent hyperthyreote, 2 Patienten hyperthyreote und lediglich 1 Patient latent hypothyreote Werte.

### 4.1.2 Diagnose und TSH

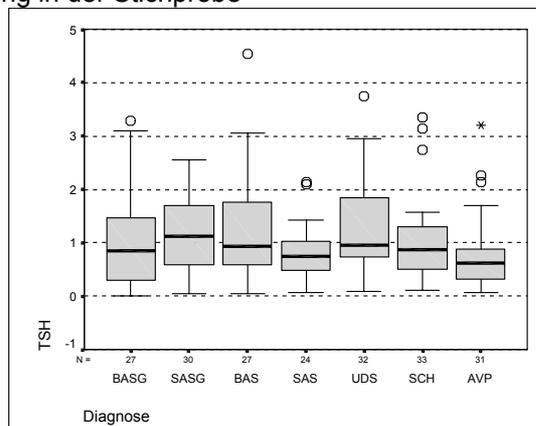
**Tab. 4.3:** Verteilungsmaße von TSH in der Gesamtstichprobe (in U/l)

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>BASG</b>	27	1,07	0,94	0,84
<b>BAS</b>	27	1,21	1,02	0,94
<b>SASG</b>	30	1,18	0,68	1,11
<b>SAS</b>	24	0,80	0,52	0,74
<b>UDS</b>	32	1,27	0,86	0,96
<b>SCH</b>	33	0,99	0,77	0,88
<b>AVP</b>	31	0,78	0,70	0,61
<b>Gesamt</b>	204	1,05	0,81	0,85

**ANOVA TSH \* Diagnose**

F = 1,68      df = 6      p = 0,12

**Grafik 4.1:** TSH-Verteilung in der Stichprobe



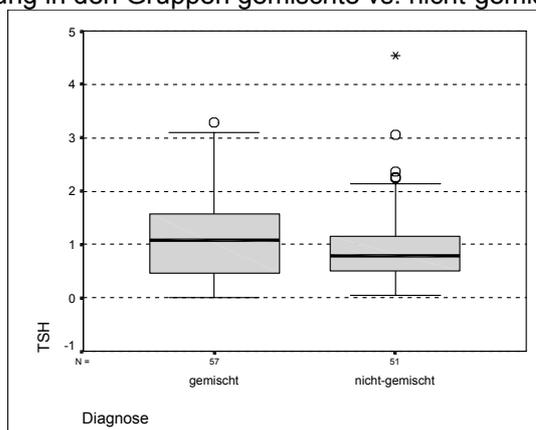
Für die Variable TSH zeigten sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse im Vergleich aller Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Auch in den anschließend durchgeführten PostHoc-Tests nach Bonferroni zum Einzelgruppenvergleich waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen.

**Tab. 4.4.:** Verteilungsmaße von TSH in den Gruppen gemischte vs. nicht-gemischte Episode

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>Gemischt</b>	57	1,13	0,81	1,09
<b>Nicht-gemischt</b>	51	1,01	0,84	0,78
<b>Gesamt</b>	108	1,07	0,82	0,86

**ANOVA** TSH \* gemischt vs. nicht-gemischt:  
 $F = 0,51$        $df = 1$        $p = 0,47$

**Grafik 4.2.:** TSH-Verteilung in den Gruppen gemischte vs. nicht-gemischte Episode



Auch im Vergleich der Gruppen gemischte Episode einer bipolaren Erkrankung vs. nicht-gemischte Episode einer bipolaren Erkrankung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den Parameter TSH.

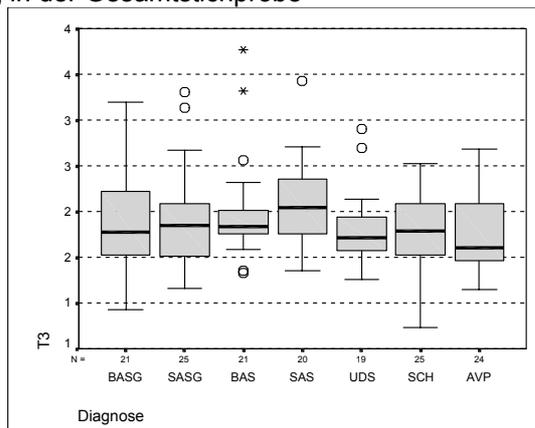
### 4.1.3 Diagnose und $T_3$

**Tab. 4.5:** Verteilungsmaße von  $T_3$  (in nmol/l)

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>BASG</b>	21	1,85	0,55	1,78
<b>BAS</b>	21	2,01	0,58	1,83
<b>SASG</b>	25	1,88	0,56	1,85
<b>SAS</b>	20	2,09	0,47	2,04
<b>UDS</b>	19	1,82	0,41	1,71
<b>SCH</b>	25	1,80	0,45	1,79
<b>AVP</b>	24	1,75	0,42	1,60
<b>Gesamt</b>	155	1,88	0,50	1,80

**ANOVA**  $T_3$  \* Diagnose  
 $F = 1,27$      $df = 6$      $p = 0,27$

**Grafik 4.3:**  $T_3$ -Verteilung in der Gesamtstichprobe



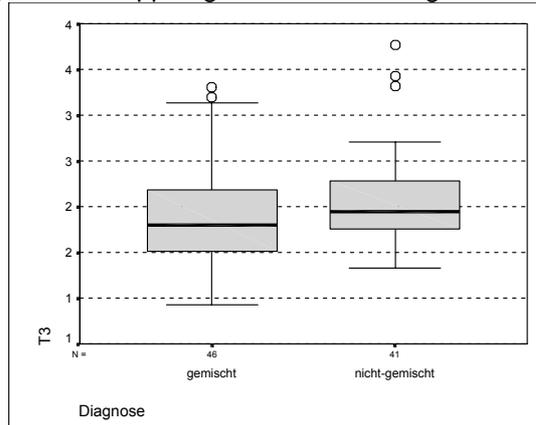
Es fanden sich weder zwischen allen Diagnosegruppen in der einfaktoriellen Varianzanalyse noch im Einzelgruppenvergleich mittels PostHoc-Test signifikante Mittelwertsunterschiede des Parameters  $T_3$ .

**Tab. 4.6:** Verteilungsmaße von  $T_3$  in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>gemischt</b>	46	1,87	0,55	1,80
<b>nicht-gemischt</b>	41	2,05	0,52	1,94
<b>gesamt</b>	87	1,95	0,54	1,87

**ANOVA**  $T_3$  \* gemischt vs. nicht-gemischt:  
 $F = 2,3$      $df = 1$      $p = 0,12$

**Grafik 4.4:** T<sub>3</sub>-Verteilung in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



Rein deskriptiv ist festzustellen, dass die Patienten mit gemischten Episoden im Mittel niedrigere Werte für T<sub>3</sub> zeigten, jedoch wurde dieser Unterschied im Vergleich gemischte Episode vs. nicht-gemischte Episode mittels einfaktorieller Varianzanalyse nicht signifikant.

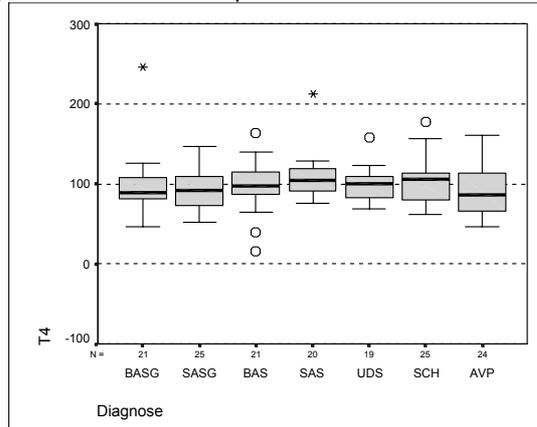
#### 4.1.4 Diagnose und T<sub>4</sub>

**Tab. 4.7:** Verteilungsmaße von T<sub>4</sub> in der Gesamtstichprobe (in nmol/l)

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>BASG</b>	21	97,04	39,59	89,00
<b>BAS</b>	21	98,04	33,20	97,00
<b>SASG</b>	25	93,00	25,84	91,00
<b>SAS</b>	20	109,65	28,42	104,50
<b>UDS</b>	19	99,26	21,25	100,00
<b>SCH</b>	25	102,52	29,13	105,00
<b>AVP</b>	24	91,79	32,99	86,00
<b>Gesamt</b>	155	98,49	30,48	97,00

**ANOVA** T<sub>4</sub> \* Diagnose  
 F = 0,85      df = 6      p = 0,53

**Grafik 4.5:** T<sub>4</sub>-Verteilung in der Gesamtstichprobe



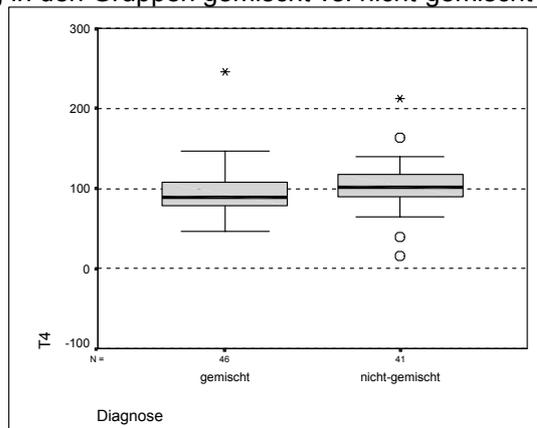
Auch für die Variable T<sub>4</sub> ergaben sich weder im Gesamt- noch im Einzelgruppenvergleich signifikante Gruppenunterschiede.

**Tab. 4.8:** Verteilungsmaße von T<sub>4</sub> in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>gemischt</b>	46	94,84	32,51	89,00
<b>nicht-gemischt</b>	41	103,70	31,13	102,00
<b>Gesamt</b>	87	99,02	31,99	96,00

**ANOVA** T<sub>4</sub> \* gemischt vs. nicht-gemischt  
 F = 1,67      df = 1      p = 0,19

**Grafik 4.6:** T<sub>4</sub>-Verteilung in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



Rein deskriptiv wäre anzumerken, dass Patienten mit einer gemischten Episode einer bipolaren Erkrankung etwas niedrigere T<sub>4</sub>-Werte zeigten, der Vergleich

gemischte vs. nicht-gemischte Episode erbrachte aber auch für  $T_4$  kein signifikantes Ergebnis.

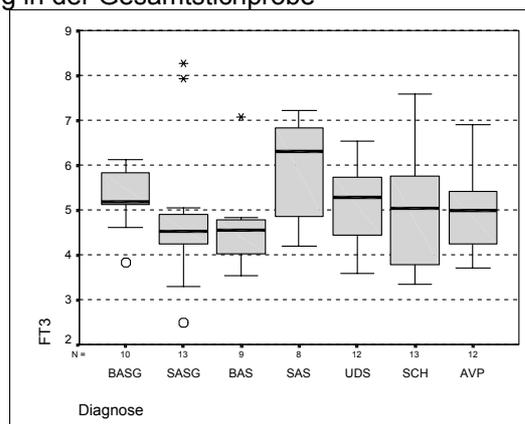
#### 4.1.5 Diagnose und $FT_3$

**Tab. 4.9:** Verteilungsmaße von  $FT_3$  in der Gesamtstichprobe

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>BASG</b>	10	5,22	0,67	5,19
<b>BAS</b>	9	4,61	1,01	4,55
<b>SASG</b>	13	4,87	1,59	4,53
<b>SAS</b>	8	5,92	1,14	6,31
<b>UDS</b>	12	5,11	0,84	5,27
<b>SCH</b>	13	5,02	1,28	5,04
<b>AVP</b>	12	4,98	0,87	4,98
<b>Gesamt</b>	77	5,07	1,12	4,94

**ANOVA**  $FT_3$  \* Diagnose  
 $F = 1,13$        $df = 6$        $p = 0,35$

**Grafik 4.7:**  $FT_3$ -Verteilung in der Gesamtstichprobe



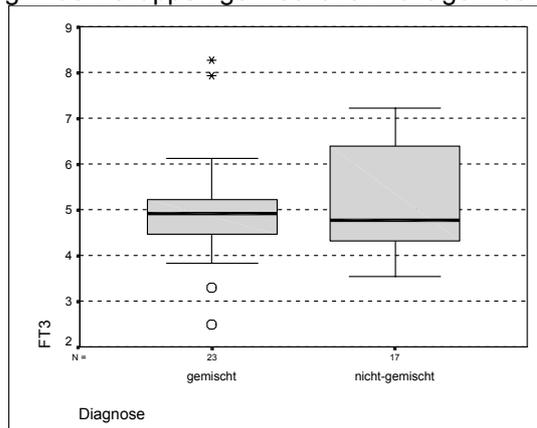
Signifikante Unterschiede fanden sich im Hinblick auf die Variable  $FT_3$  nicht in der einfaktoriellen Varianzanalyse, wobei zu bemerken wäre, dass nur wenige  $FT_3$ -Werte erhoben wurden und die Aussagekraft der Tests dementsprechend niedrig liegt.

**Tab. 4.10:** Verteilungsmaße von  $FT_3$  in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>gemischt</b>	23	5,02	1,26	4,91
<b>nicht-gemischt</b>	17	5,23	1,24	4,78
<b>Gesamt</b>	40	5,11	1,24	4,85

**ANOVA**  $FT_3$  \* gemischt vs. nicht-gemischt:  
 $F = 0,68$        $df = 1$        $p = 0,60$

**Grafik 4.8:** FT<sub>3</sub>-Verteilung in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



Auch im Vergleich gemischte vs. nicht-gemischte Episode einer bipolaren Störung ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen.

#### 4.1.6 Diagnose und FT<sub>4</sub>

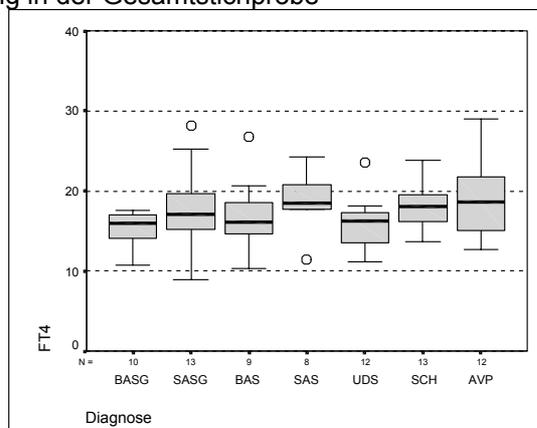
**Tab. 4.11:** Verteilungsmaße von FT<sub>4</sub> in der Gesamtstichprobe

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>BASG</b>	10	15,29	2,25	15,95
<b>BAS</b>	9	16,87	4,72	16,05
<b>SASG</b>	13	17,63	4,98	17,10
<b>SAS</b>	8	18,71	3,69	18,50
<b>UDS</b>	12	15,82	3,34	16,25
<b>SCH</b>	13	18,33	2,67	18,00
<b>AVP</b>	12	18,95	4,82	18,60
<b>Gesamt</b>	77	17,39	3,99	17,00

**ANOVA** FT<sub>4</sub> \* Diagnose:

F = 1,42    df = 6    p = 0,21

**Grafik 4.9:** FT<sub>4</sub>-Verteilung in der Gesamtstichprobe



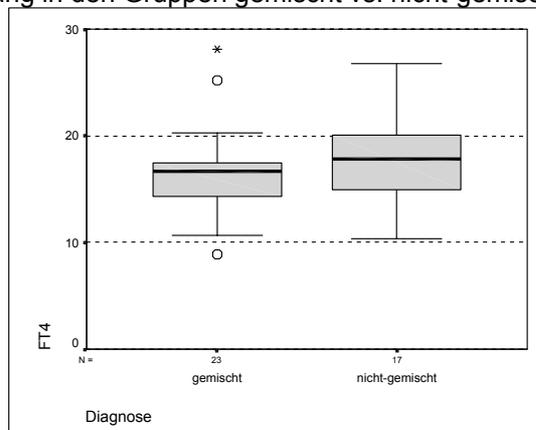
Für FT<sub>4</sub> zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Hier gilt bezogen auf die Anzahl der erfassten Werte das schon bei FT<sub>3</sub> Gesagte.

**Tab. 4.12:** Verteilungsmaße von FT<sub>4</sub> in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>gemischt</b>	23	16,61	16,70	4,12
<b>nicht-gemischt</b>	17	17,73	17,80	4,24
<b>Gesamt</b>	40	17,09	17,00	4,16

**ANOVA** FT<sub>4</sub> \* gemischt vs. nicht-gemischt:  
 F = 0,29      df = 1      p = 0,40

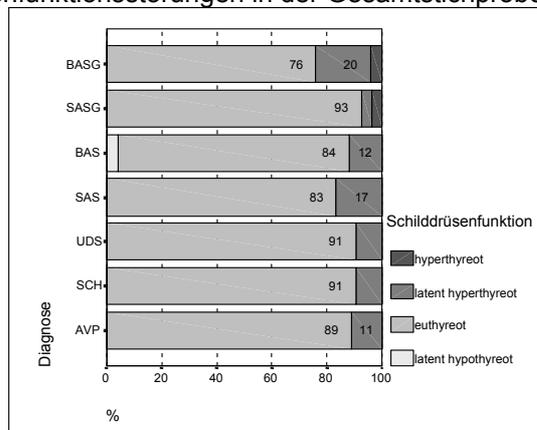
**Grafik 4.10:** FT<sub>4</sub>-Verteilung in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



Ebenfalls keine Signifikanzen zeigten sich im Vergleich gemischte vs. nicht-gemischte Episode einer bipolaren Störung, rein deskriptiv fiel auf, dass Patienten mit einer gemischten Episode einer bipolaren Erkrankung etwas niedrigere FT<sub>4</sub>-Werte zeigten.

#### 4.1.7 Diagnose und Schilddrüsenfunktion

**Grafik 4.11:** Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Gesamtstichprobe

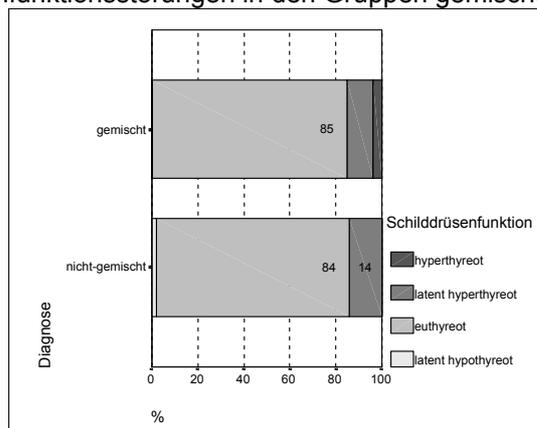


**Kruskal-Wallis-Test** Schilddrüsenfunktion \* Diagnose:

$$X^2 = 4,81 \quad df = 6 \quad p = 0,56$$

Die Mehrzahl der Patienten, die eindeutig einer der Gruppen der Schilddrüsenfunktion zugeordnet werden konnte, zeigte euthyreote Werte. Latente Hypothyreosen fanden sich bei einem Patienten der Gesamtstichprobe, manifeste zeigten sich in keinem Fall. Latente und manifeste Hyperthyreosen waren homogen zwischen den Gruppen verteilt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Kruskal-Wallis-Test.

**Grafik 4.12** Schilddrüsenfunktionsstörungen in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



**Kruskal-Wallis-Test** Schilddrüsenfunktion \* gemischt vs. nicht-gemischt:

$$X^2 = 0,21 \quad df = 1 \quad p = 0,64$$

Auch im Einzelvergleich gemischte vs. nicht-gemischte Episode einer bipolaren Störung zeigten sich im Hinblick auf das Auftreten von Schilddrüsenfunktionsstörungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

#### *4.1.8 Zusammenfassung*

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich in der vorliegenden Arbeit keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Höhe der Schilddrüsenparameter oder das Auftreten bestimmter Schilddrüsenfunktionsstörungen zwischen den psychiatrischen Diagnosegruppen, und insbesondere nicht zwischen gemischten und nicht-gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen, finden ließen obwohl deskriptiv Patienten mit gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen niedrigere T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Werte zeigten.

## **4.2 Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure**

### *4.2.1 Allgemeine Charakteristika der Daten*

Nicht bei allen 214 Patienten der Gesamtstichprobe waren zur Indexepisode bei Aufnahme in die Klinik die Parameter Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure bestimmt worden. Gründe hierfür können z.B. wiederholte Aufenthalte der Patienten in die Einrichtung gewesen sein, so dass bei vorangegangenen Aufenthalten die Bestimmung erfolgt war.

Erfasst werden konnten die B<sub>12</sub>-Werte von 159 Patienten (74,3% der Gesamtstichprobe), sowie die Folsäure-Werte von 155 Patienten (72,4% der Gesamtstichprobe).

### *4.2.2 Diagnose und Vitamin B<sub>12</sub>*

Für die Mittelwerte des Parameters Vitamin B<sub>12</sub> zeigten sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse mit  $p=0,16$  keine signifikanten Unterschiede, wobei die 26 Patienten mit einer AVP deskriptiv den im Mittel höchsten

Serumspiegel für das Vitamin zeigten, gefolgt von denen mit einer schizophrenen Störung. Den niedrigsten Wert wiesen die 21 Patienten mit einer gemischten Episode einer bipolar-affektiven Störung auf.

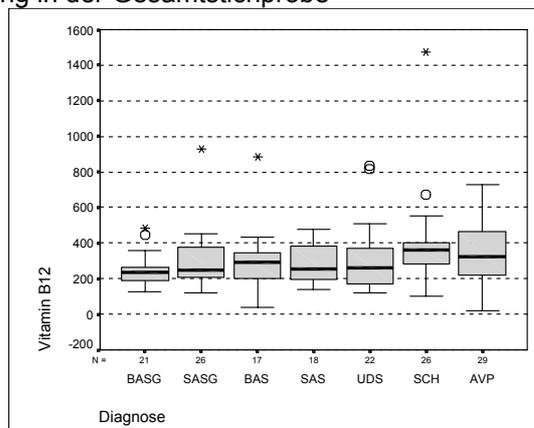
Im anschließend durchgeführten PostHoc-Mehrfachvergleich nach Bonferroni konnten keine signifikanten Mittelwertsunterschiede gesehen werden.

**Tab. 4.13:** Verteilungsmaße von B<sub>12</sub> in den Diagnosegruppen

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>BASG</b>	21	241,61	96,35	239,00
<b>BAS</b>	17	306,41	183,47	294,00
<b>SASG</b>	26	295,69	159,88	249,50
<b>SAS</b>	18	281,50	104,61	254,50
<b>UDS</b>	22	312,77	198,63	259,50
<b>SCH</b>	26	351,15	126,66	359,00
<b>AVP</b>	29	359,00	190,14	325,00
<b>Gesamt</b>	159	311,06	159,75	274,00

**ANOVA** Diagnose \* B<sub>12</sub>:  
df = 6      F = 1,55      p = 0,16

**Grafik 4.13:** B<sub>12</sub>-Verteilung in der Gesamtstichprobe



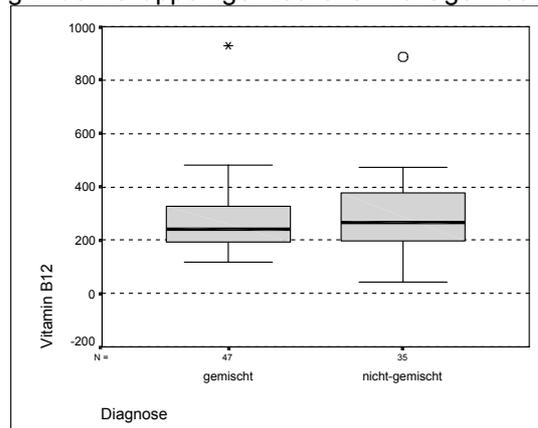
Zwischen den Gruppen gemischte und nicht-gemischte Episode einer bipolaren Erkrankung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte.

**Tab. 4.14:** Verteilungsmaße von B<sub>12</sub> in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>gemischt</b>	47	271,53	136,63	241,00
<b>nicht-gemischt</b>	35	293,60	146,54	266,00
<b>Gesamt</b>	82	280,95	140,48	249,00

**ANOVA** gemischt vs. nicht-gemischt \* B<sub>12</sub>:  
df = 1      F = 0,49      p = 0,48

**Grafik 4.14** B<sub>12</sub>-Verteilung in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



#### 4.2.3 Diagnose und Folsäure

Von den Patienten, bei denen der Parameter Folsäure erfasst werden konnte, zeigten die Patienten mit einer akuten vorübergehenden psychotischen Störung den im Mittel höchsten Serumspiegel für das Vitamin, den niedrigsten Wert wiesen die Patienten mit einer nicht-gemischten Episode einer bipolar-affektiven Störung auf. Die Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen zeigten sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse auf einem Niveau von  $p = 0,01$  signifikant.

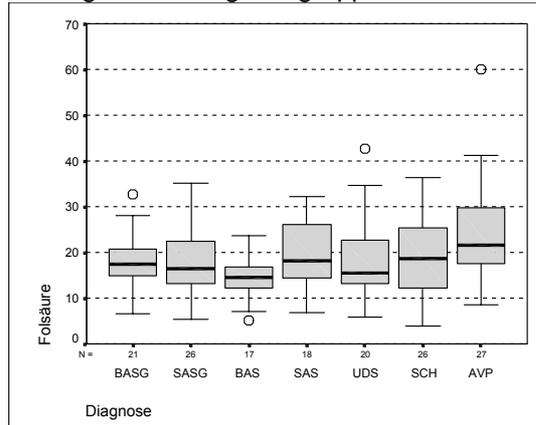
Im anschließend durchgeführten PostHoc-Mehrfachvergleich nach Bonferroni wurden signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Diagnosegruppen BAS und AVP ( $p=0,003$ ) gesehen.

**Tab. 4.15:** Verteilungsmaße von Folsäure in den Diagnosegruppen

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>BASG</b>	21	17,93	6,58	17,46
<b>BAS</b>	17	14,14	5,19	14,48
<b>SASG</b>	26	17,81	7,70	16,40
<b>SAS</b>	18	19,31	7,80	18,05
<b>UDS</b>	20	18,92	9,10	15,38
<b>SCH</b>	26	18,77	8,60	18,55
<b>AVP</b>	27	24,26	11,01	21,50
<b>Gesamt</b>	155	19,02	8,68	17,20

**ANOVA** Diagnose \* Folsäure:  
 $df = 6$        $F = 2,87$        $p = 0,01$

**Grafik 4.15:** Folsäure-Verteilung in den Diagnosegruppen



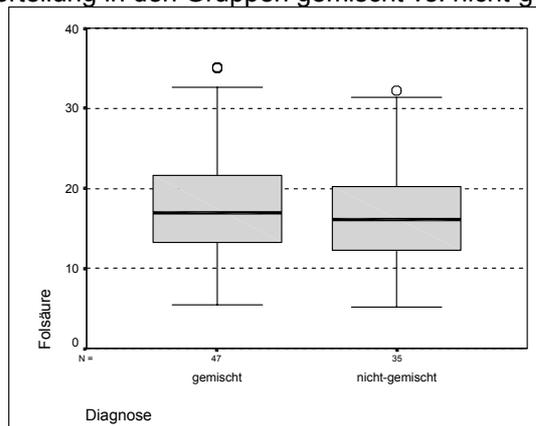
Im Einzelvergleich gemischt vs. nicht-gemischt konnte die Mittelwertsunterschiede aus den Mehrfachvergleichen nicht gesehen werden, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tab. 4.16:** Verteilungsmaße von Folsäure in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>gemischt</b>	48	17,86	7,14	16,87
<b>nicht-gemischt</b>	35	16,80	7,07	16,10
<b>Gesamt</b>	83	17,41	7,09	16,40

**ANOVA** gemischt vs. nicht-gemischt \* Folsäure:  
 df = 1      F = 0,44      p = 0,50

**Grafik 4.16:** Folsäure-Verteilung in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



#### 4.2.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass im Hinblick auf den Parameter Vitamin B<sub>12</sub> keine Unterschiede im Hinblick auf den Serumspiegel zwischen den

Diagnosegruppen gefunden wurden, wobei zu bemerken wäre, dass die Patienten mit affektiven oder schizoaffektiven Diagnosen, unabhängig ob gemischt oder nicht-gemischt, rein deskriptiv und ohne Signifikanz niedrigere Mittelwerte aufwiesen, als die Patienten mit einer AVP oder Schizophrenie. Zwischen den verschiedenen Subtypen affektiver Erkrankungen zeigten sich keine Unterschiede.

Bezüglich des Parameters Folsäure zeigten sich in dieser Stichprobe einzig signifikante Unterschiede zwischen der Höhe des Plasmaspiegels in den Diagnosegruppen nicht-gemischte Episode einer bipolar-affektiven Störung und akute vorübergehende psychotische Störung.

### 4.3 Cerebrale Bildgebung

#### 4.3.1 Allgemeines

Wie schon ausgeführt lagen bei 158 Patienten (73,6% der Gesamtstichprobe) Befunde der cerebralen Bildgebung vor. Bei 56 Patienten fanden sich in den Krankenunterlagen keine Befundberichte.

#### 4.3.2 Diagnose und Ventrikeldilatationen

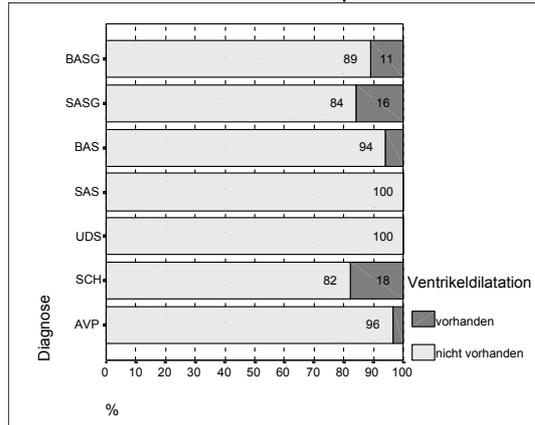
**Tab. 4.17:** Vorkommen von Ventrikeldilatationen in der Gesamtstichprobe

		<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>
<b>BASG</b>	<b>N (%)</b>	2 (11,1%)	16 (88,9%)
<b>BAS</b>	<b>N (%)</b>	1 (5,9%)	16 (94,1%)
<b>SASG</b>	<b>N (%)</b>	3 (15,8%)	16 (84,2%)
<b>SAS</b>	<b>N (%)</b>		17 (100,0%)
<b>UDS</b>	<b>N (%)</b>		31 (100,0%)
<b>SCH</b>	<b>N (%)</b>	5 (17,9%)	23 (82,1%)
<b>AVP</b>	<b>N (%)</b>	1 (3,6%)	27 (96,4%)
<b>Gesamt</b>	<b>N (%)</b>	12 (7,6%)	146 (92,4%)

**Signifikanz  $\chi^2$  – Test nach Pearson** Diagnose \* Ventrikeldilatation:

$\chi^2 = 10,99$        $df = 6$        $p = 0,08$

**Grafik 4.17:** Ventrikeldilatationen in der Gesamtstichprobe



Im Hinblick auf das Merkmal Ventrikeldilatationen in der cerebralen Bildgebung zeigte sich ein Trend zu signifikanten Unterschieden in der Häufigkeit ihres Auftretens zwischen den Diagnosegruppen.

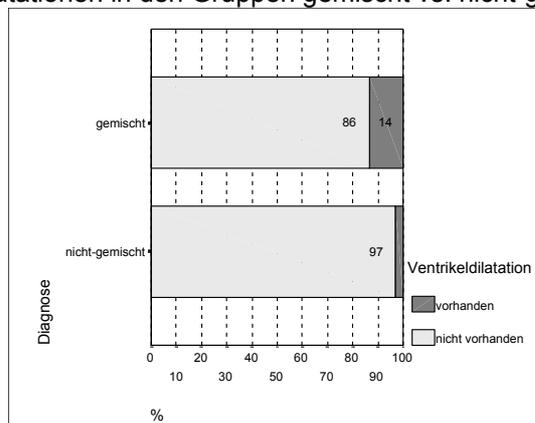
Deskriptiv wiesen in der untersuchten Stichprobe 12 Patienten Ventrikeldilatationen auf, wobei schizophrene Patienten das Merkmal am häufigsten zeigten. Bei Patienten mit nicht-gemischten Episoden schizoaffectiv-bipolarer Erkrankungen und unipolar-depressiven Störungen waren keine Ventrikeldilatationen zu sehen.

**Tab. 4.18:** Ventrikeldilatationen in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

		<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>
<b>gemischt</b>	<b>N (%)</b>	5 (13,5%)	32 (86,5%)
<b>nicht-gemischt</b>	<b>N (%)</b>	1 (2,9%)	33 (97,1%)
<b>Gesamt</b>	<b>N (%)</b>	6 (8,5%)	65 (91,5%)

**Signifikanz  $X^2$  – Test nach Pearson** gemischt vs. nicht-gemischt \* Ventrikeldilatation:  
 $X^2 = 2,56$      $df = 1$      $p = 0,11$

**Grafik 4.18:** Ventrikeldilatationen in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



Zwischen den Gruppen gemischte Episode einer bipolaren Erkrankung und nicht-gemischte Episode einer bipolaren Erkrankung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Vorkommens von Ventrikeldilatationen.

#### 4.3.3 Diagnose und Abweichungen von der normalen Signalgebung

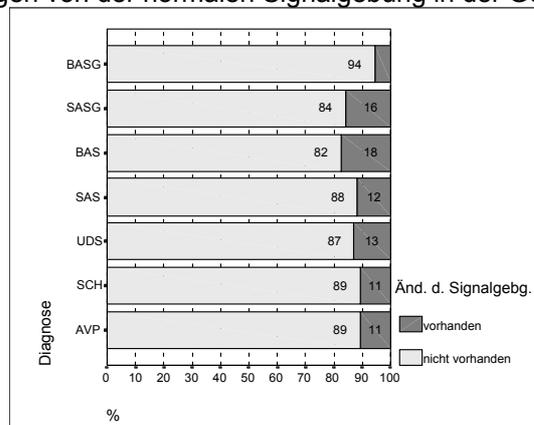
**Tab. 4.19:** Vorkommen von Abweichungen von der normalen Signalgebung in der Gesamtstichprobe

		vorhanden	nicht vorhanden
<b>BASG</b>	<b>N (%)</b>	1 (5,6%)	17 (94,4%)
<b>BAS</b>	<b>N (%)</b>	3 (17,6%)	14 (82,4%)
<b>SASG</b>	<b>N (%)</b>	3 (15,8%)	16 (84,2%)
<b>SAS</b>	<b>N (%)</b>	2 (11,8%)	15 (88,2%)
<b>UDS</b>	<b>N (%)</b>	4 (12,9%)	27 (87,1%)
<b>SCH</b>	<b>N (%)</b>	3 (10,7%)	25 (89,7%)
<b>AVP</b>	<b>N (%)</b>	3 (10,7%)	25 (89,3%)
<b>Gesamt</b>	<b>N (%)</b>	19 (12,0%)	139 (88,0%)

**Signifikanz  $\chi^2$  – Test nach Pearson** Diagnose \* Abweichungen von der normalen Signalgebung:

$$\chi^2 = 1,58 \quad df = 6 \quad p = 0,95$$

**Grafik 4.19:** Abweichungen von der normalen Signalgebung in der Gesamtstichprobe



Bei der Betrachtung der Ergebnisse im Hinblick auf das Vorhandensein von Abweichungen von der normalen Signalgebung in der cerebralen Bildgebung fiel auf, dass dieses Merkmal gleichmäßig zwischen den Gruppen verteilt war. Insgesamt zeigten 19 Patienten (entspricht 12,0% der Fälle) Abweichungen von der normalen Signalgebung. Die Unterschiede waren auch hier im Vergleich aller Diagnosegruppen nicht signifikant.

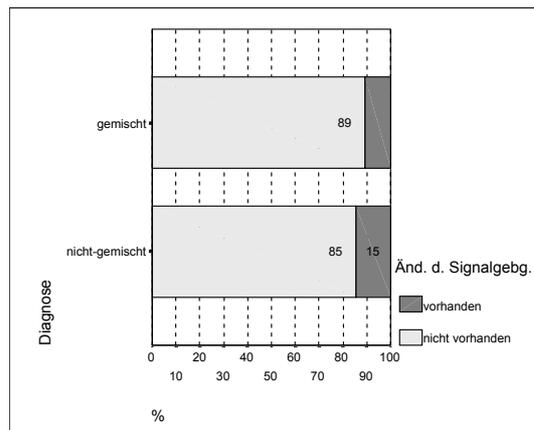
**Tab. 4.20:** Vorkommen von Abweichungen von der normalen Signalgebung in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

		<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>
<b>gemischt</b>	<b>N (%)</b>	4 (10,8%)	33 (89,2%)
<b>nicht-gemischt</b>	<b>N (%)</b>	5 (14,7%)	29 (84,3%)
<b>Gesamt</b>	<b>N (%)</b>	9 (12,7%)	62 (87,3%)

**Signifikanz  $X^2$  – Test nach Pearson** gemischt vs. nicht-gemischt \* Abweichungen von der normalen Signalgebung:

$X^2 = 0,24$        $df = 6$        $p = 0,62$

**Grafik 4.20:** Abweichungen von der normalen Signalgebung in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



Auch zwischen den Gruppen gemischte Episode einer bipolaren Erkrankung vs. nicht-gemischte Episode einer bipolaren Erkrankung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.3.4 Diagnose und Äußere Atrophie

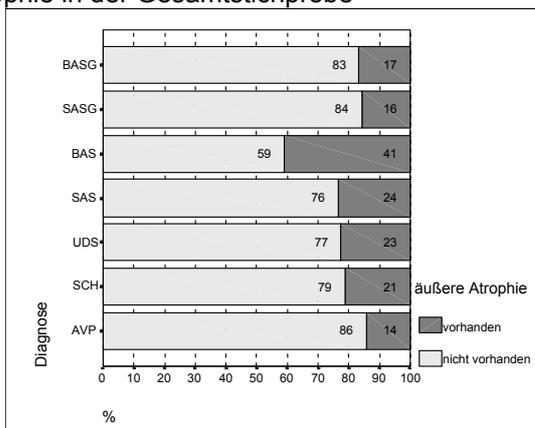
**Tab. 4.21:** Vorkommen von Äußerer Atrophie in der Gesamtstichprobe

		<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>
<b>BASG</b>	<b>N (%)</b>	3 (16,7%)	15 (83,3%)
<b>BAS</b>	<b>N (%)</b>	7 (41,2%)	10 (58,8%)
<b>SASG</b>	<b>N (%)</b>	3 (15,8%)	16 (84,6%)
<b>SAS</b>	<b>N (%)</b>	4 (23,5%)	13 (76,5%)
<b>UDS</b>	<b>N (%)</b>	7 (22,6%)	24 (77,4%)
<b>SCH</b>	<b>N (%)</b>	6 (21,4%)	22 (78,6%)
<b>AVP</b>	<b>N (%)</b>	4 (14,3%)	24 (85,7%)
<b>Gesamt</b>	<b>N (%)</b>	34 (21,5%)	124 (78,5%)

**Signifikanz  $X^2$  – Test nach Pearson** Diagnose \* Äußerer Atrophie:

$X^2 = 5,43$        $df = 6$        $p = 0,49$

**Grafik 4.21:** Äußere Atrophie in der Gesamtstichprobe



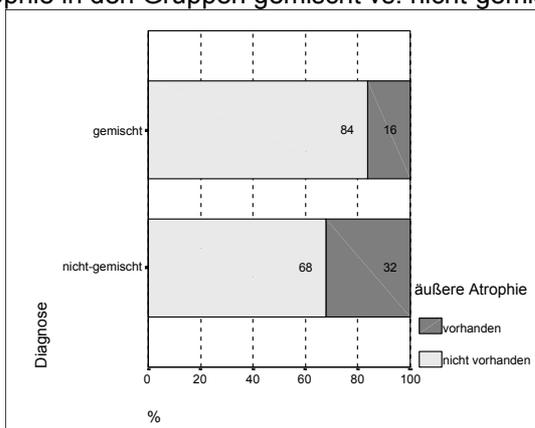
Im Hinblick auf das Merkmal Äußere Atrophie ist zu bemerken, dass im Gesamtgruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen zu finden waren.

**Tab. 4.22:** Vorkommen von Äußerer Atrophie in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

		<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>
<b>gemischt</b>	<b>N (%)</b>	6 (16,2%)	31 (83,8%)
<b>nicht-gemischt</b>	<b>N (%)</b>	11 (32,4%)	23 (67,6%)
<b>Gesamt</b>	<b>N (%)</b>	17 (23,9%)	54 (76,1%)

**Signifikanz  $X^2$  – Test nach Pearson** gemischt vs. nicht-gemischt \* Äußerer Atrophie:  
 $X^2 = 2,53$      $df = 1$      $p = 0,11$

**Grafik 4.22:** Äußere Atrophie in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



Auch zwischen gemischten und nicht-gemischten Episoden fanden sich keine Gruppenunterschiede im Hinblick auf das Vorhandensein von Äußerer Atrophie.

#### 4.3.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf tomographisch erfassbare cerebrale Veränderungen zwischen den Diagnosegruppen zu finden waren.

### 4.4. EEG-Befunde

#### 4.4.1 Allgemeine Charakteristika der Daten

Insgesamt konnten die EEG's von 203 Patienten (entspricht 94,9% der Gesamtstichprobe) erfasst werden. Bei den verbleibenden 11 Fällen fanden sich keine Befunde in den Krankenunterlagen.

Von den 114 Patienten der Gruppen gemischte und nicht-gemischte bipolare Episode fanden sich in 108 Fällen EEG-Befunde in den Krankenakten.

#### 4.4.2 Diagnose und Mittlere Frequenz

Der Mittelwert der mittleren Frequenz lag mit 9,68 /s im Alpha-Bereich.

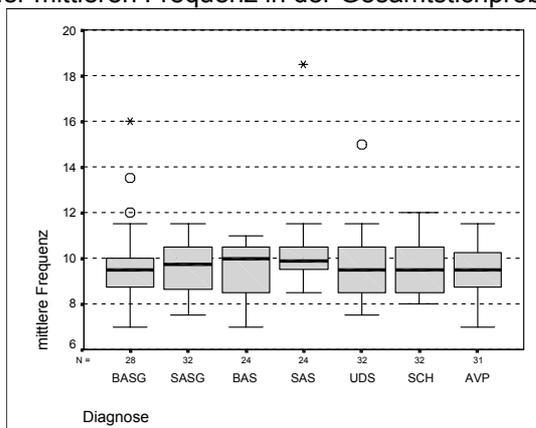
Zwischen den Diagnosegruppen zeigten sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse keine signifikanten Mittelwertsunterschiede. Auch in den anschließenden PostHoc-Tests zeigten sich in den Einzelgruppenvergleichen keine Signifikanzen.

**Tab. 4.25:** Verteilungsmaße der mittleren Frequenz in der Gesamtstichprobe

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>BASG</b>	28	9,75	1,84	9,50
<b>BAS</b>	24	9,56	1,09	10,00
<b>SASG</b>	32	9,64	1,07	9,75
<b>SAS</b>	24	10,21	1,94	9,87
<b>UDS</b>	32	9,65	1,43	9,50
<b>SCH</b>	32	9,59	1,04	9,50
<b>AVP</b>	31	9,50	0,97	9,50
<b>Gesamt</b>	203	9,68	1,36	9,50

**ANOVA** Diagnose \* Mittlere Frequenz:  
F = 0,77      df = 6      p = 0,59

**Grafik 4.25:** Verteilung der mittleren Frequenz in der Gesamtstichprobe



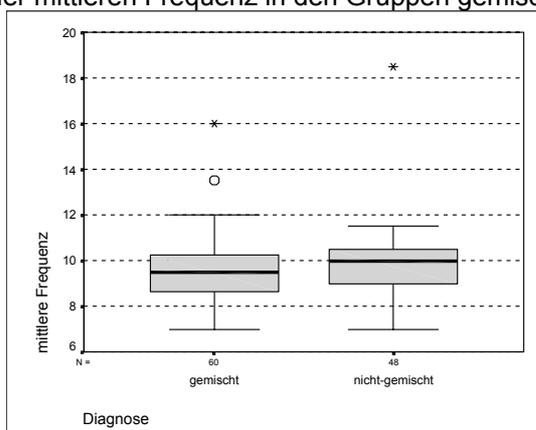
Auch nach Bildung der Gruppen gemischte und nicht-gemischte Episode einer bipolaren Erkrankung waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu sehen.

**Tab. 4.26:** Verteilungsmaße der mittleren Frequenz in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>Gemischt</b>	60	9,69	1,47	9,50
<b>Nicht-gemischt</b>	48	9,89	1,59	10,00
<b>Gesamt</b>	108	9,78	1,52	9,50

**ANOVA** gemischt vs. nicht-gemischt \* Mittlere Frequenz:  
 $F = 0,43$        $df = 1$        $p = 0,51$

**Grafik 4.26:** Verteilung der mittleren Frequenz in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



#### 4.4.3 Diagnose und Maximale Amplitude

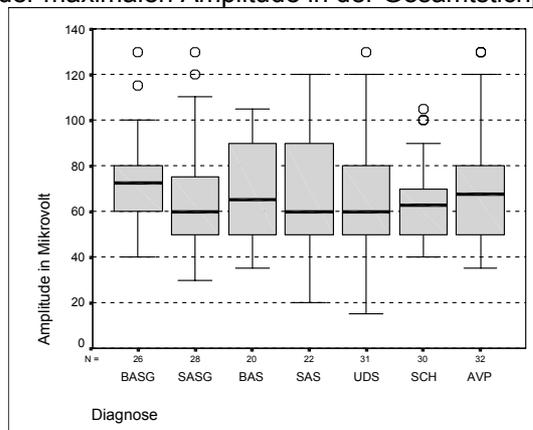
Auch im Hinblick auf die Höhe der maximalen Amplitude des Grundrhythmus (Mittelwert über alle Gruppen: 68,70) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tab. 4.27:** Verteilungsmaße der maximalen Amplitude in der Gesamtstichprobe

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>BASG</b>	26	73,27	22,40	72,50
<b>BAS</b>	20	69,50	21,21	65,00
<b>SASG</b>	28	68,21	24,05	60,00
<b>SAS</b>	22	68,18	27,06	60,00
<b>UDS</b>	31	64,84	25,54	60,00
<b>SCH</b>	30	66,67	16,68	62,50
<b>AVP</b>	32	70,94	24,71	67,50
<b>Gesamt</b>	189	68,70	23,06	60,00

**ANOVA** Diagnose \* Maximale Amplitude:  
 $F = 0,40$        $df = 6$        $p = 0,87$

**Grafik 4. 27:** Verteilung der maximalen Amplitude in der Gesamtstichprobe



Die Mittelwerte der Gruppen gemischte vs. nicht-gemischte Episode zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

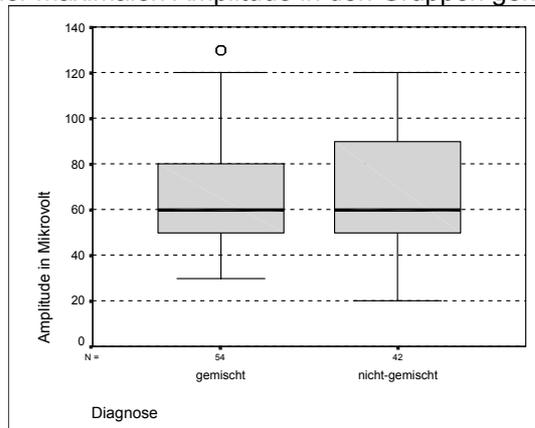
**Tab. 4.28:** Verteilungsmaße der maximalen Amplitude in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Median</b>
<b>Gemischt</b>	54	70,65	23,19	60,00
<b>Nicht-gemischt</b>	42	68,81	24,16	60,00
<b>Gesamt</b>	96	69,84	23,51	60,00

**ANOVA** gemischt vs. nicht-gemischt \* Maximale Amplitude:

F = 0,14      df = 1      p = 0,70

**Grafik 4.28:** Verteilung der maximalen Amplitude in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



#### 4.4.4 Diagnose und Grundrhythmustyp

Deskriptiv lag bei der deutlich größten Anzahl der Patienten in allen Diagnosegruppen (92,2% aller Fälle) ein Alpha-Grundrhythmus vor. 5 Patienten (2,5% der Fälle), die alle in den Gruppen des bipolaren Spektrums zu finden waren, fand sich ein Beta-Grundrhythmus, 9 Patienten wurden in die Kategorie 'sonstiger Grundrhythmus' eingeordnet, bei 2 Fällen war der Grundrhythmus nicht abgrenzbar.

Im Chi-Quadrat-Test fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit bestimmter Grundrhythmustypen.

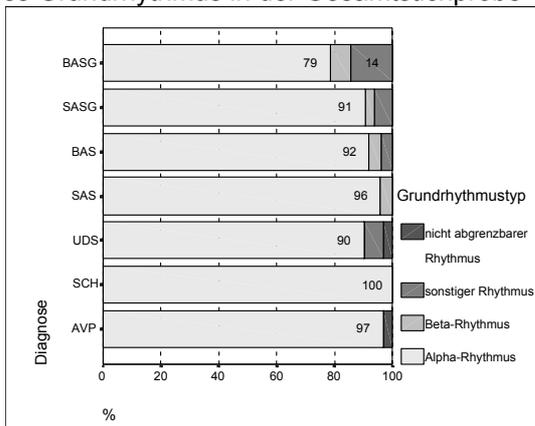
**Tab. 4.29:** Arten des Grundrhythmus in der Gesamtstichprobe

Rhythmus		BASG	SASG	BAS	SAS	UDS	SCH	AVP	Gesamt
<b>alpha</b>	<b>N</b> <b>(%)</b>	22 (78,6%)	29 (90,6%)	23 (92,0%)	23 (95,8%)	28 (90,3%)	32 (100,0%)	31 (96,9%)	188 (92,2%)
<b>beta</b>	<b>N</b> <b>(%)</b>	2 (7,1%)	1 (3,1%)	1 (4,0%)	1 (4,2%)				5 (2,5%)
<b>sonstiger</b>	<b>N</b> <b>(%)</b>	4 (14,3%)	2 (6,3%)	1 (4,0%)		2 (6,5%)			9 (4,4%)
<b>nicht abgrenzbar</b>	<b>N</b> <b>(%)</b>					1 (3,2%)		1 (3,1%)	2 (1,0%)

**Signifikanz  $\chi^2$ -Test nach Pearson** Diagnose \* Grundrhythmus:

$\chi^2 = 21,43$       df = 18      p = 0,25

**Grafik 4.29:** Verteilung des Grundrhythmus in der Gesamtstichprobe



In der Gruppe der Patienten mit gemischten Episoden waren in 9 Fällen (15%) Abweichungen vom Alpha-Grundrhythmus zu sehen, bei den Patienten mit nicht gemischten Episoden bei 3 Patienten (6,1%).

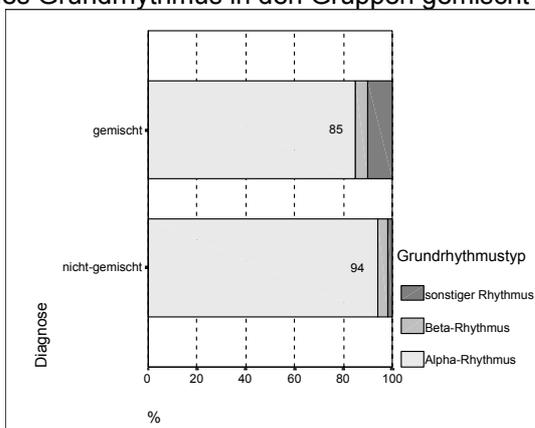
Im Chi-Quadrat-Test fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tab. 4.30:** Arten des Grundrhythmus in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt

Rhythmus		gemischt	nicht-gemischt	gesamt
alpha	N (%)	51 (85,0%)	46 (93,9%)	97 (89,0%)
beta	N (%)	3 (5,0%)	2 (4,1%)	5 (4,6%)
sonstig	N (%)	6 (10,0%)	1 (2,0%)	7 (6,4%)

**Signifikanz  $X^2$ -Test nach Pearson** gemischt vs. nicht-gemischt \* Grundrhythmustyp:  
 $X^2 = 2,94$      $df = 2$      $p = 0,22$

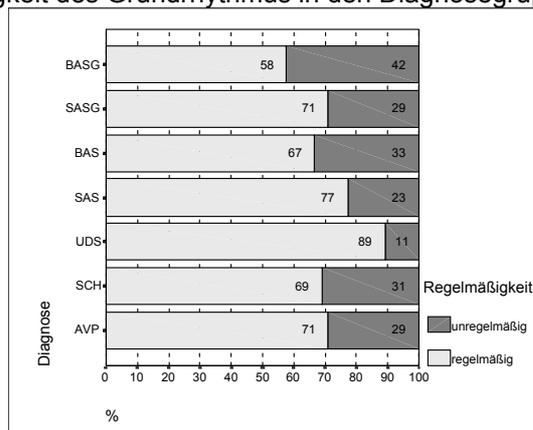
**Grafik 4.30:** Verteilung des Grundrhythmus in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



#### 4.4.5 Diagnose und Regelmäßigkeit des Grundrhythmus

71,7% (137 Fälle) der Patienten der Gesamtstichprobe zeigten einen regelmäßigen Grundrhythmus, nur 28,3% einen unregelmäßigen. Zwischen den Gruppen gab es im Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Auftretenshäufigkeit dieses Merkmals.

**Grafik 4.31:** Regelmäßigkeit des Grundrhythmus in den Diagnosegruppen

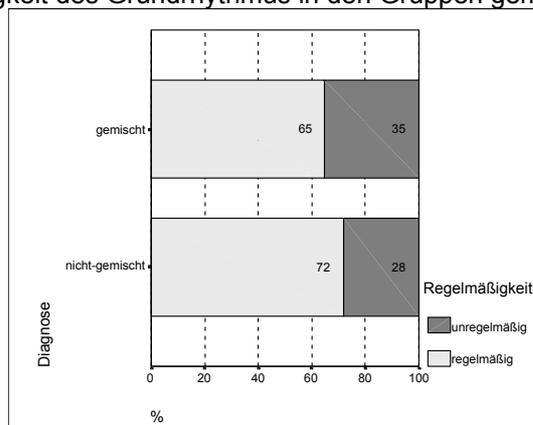


**Kruskal-Wallis-Test** Diagnose \* Regelmäßigkeit:

$$X^2 = 7,50 \quad df = 6 \quad p = 0,27$$

Auch zwischen den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

**Grafik 4.31:** Regelmäßigkeit des Grundrhythmus in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



**Kruskal-Wallis-Test** gemischt vs. nicht-gemischt \* Regelmäßigkeit:

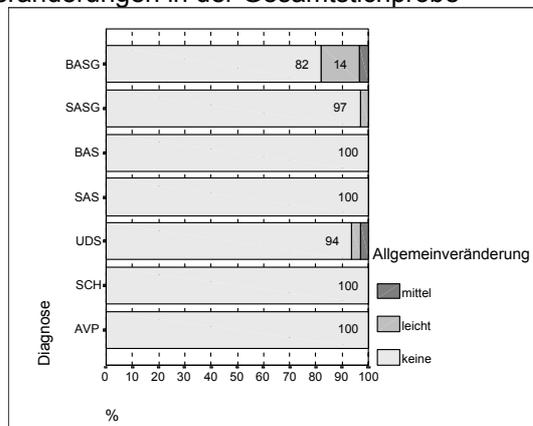
$$X^2 = 0,54 \quad df = 1 \quad p = 0,46$$

#### 4.4.6 Diagnose und Allgemeinveränderung

Leicht- und mittelgradige Allgemeinveränderungen traten bei insgesamt 8 Patienten (4% der Fälle) der Gesamtstichprobe auf. Dabei fiel auf, dass alle Patienten mit dem Merkmal dem affektiven Spektrum angehörten. Am häufigsten zeigten Patienten mit gemischten Episoden bipolar-affektiver Störungen (17,9% der Fälle dieser Diagnosegruppe, davon 14,3% leichtgradig und 3,6% mittelgradig) Allgemeinveränderungen, gefolgt von den Patienten mit unipolar rezidivierenden depressiven Störungen (je 3,1% leicht- bzw. mittelgradig). Patienten mit einer gemischten Episode einer bipolar-schizoaffektiven Störung zeigten in 3,1% der Fälle leichtgradige Allgemeinveränderungen. In den Diagnosegruppen BAS, SAS, SCH, AVP waren keine Allgemeinveränderungen in den EEG-Befunden beschrieben worden.

Die Unterschiede wurden im Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen signifikant.

**Grafik 4.32:** Allgemeinveränderungen in der Gesamtstichprobe

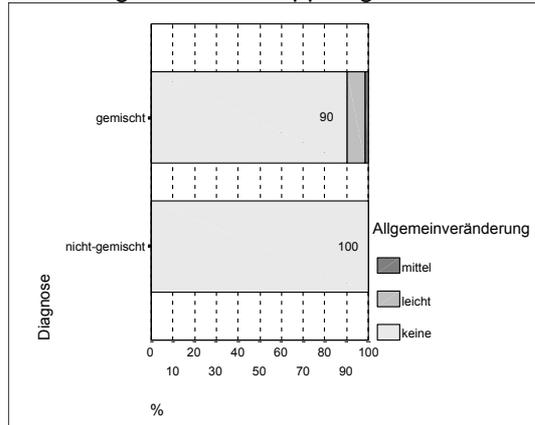


**Kruskal-Wallis-Test** Diagnose \* Allgemeinveränderungen:

$\chi^2 = 19,24$        $df = 6$        $p = 0,04$

Auch zwischen den Diagnosegruppen gemischte vs. nicht-gemischte Episode einer bipolaren Erkrankung zeigten sich signifikante Unterschiede der Auftretenshäufigkeit von Allgemeinveränderungen. Alle Patienten, bei denen das Merkmal gesehen wurde, gehörten der Gruppe mit gemischten Episoden an (8,3% der Fälle der Diagnosegruppe).

**Grafik 4.32:** Allgemeinveränderungen in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



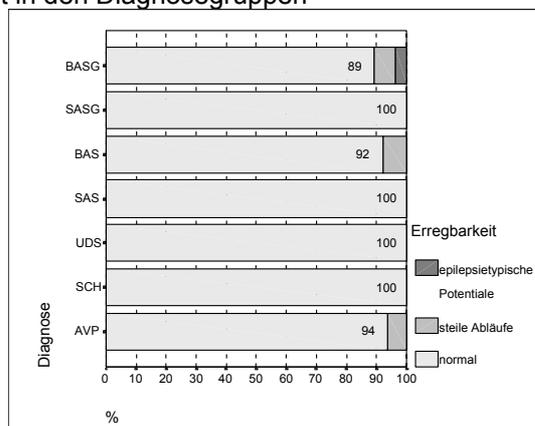
**Kruskal-Wallis-Test** gemischt vs. nicht-gemischt \* Allgemeinveränderungen:  
 $X^2 = 4,93$      $df = 1$      $p = 0,02$

#### 4.4.7 Diagnose und Erregbarkeit

Im Hinblick auf das Merkmal Erregbarkeit zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test ein Trend zu signifikanten Unterschieden. Abweichungen von der normalen Erregbarkeit fanden sich bei 7 Patienten (3,4%) der Gesamtstichprobe. Dabei traten bei 6 Fällen steile Abläufe auf, bei 1 Fall waren epilepsietypische Potentiale gesehen worden.

Die Patienten der Diagnosegruppe BASG wiesen dabei in 3 Fällen (10,7% dieser Diagnosegruppe) Änderungen der normalen Erregbarkeit auf, die Patienten mit einer BAS in 2 Fällen (8%) und die Patienten mit einer AVP in ebenfalls 2 Fällen (6,3%). In allen anderen Gruppen traten derartige Abweichungen nicht auf.

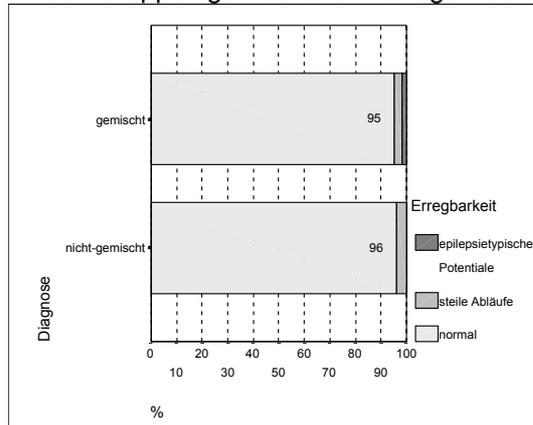
**Grafik 4.33:** Erregbarkeit in den Diagnosegruppen



**Kruskal-Wallis-Test** Diagnose \* Erregbarkeit:  
 $X^2 = 11,03$        $df = 6$        $p = 0,08$

Zwischen den Gruppen gemischte und nicht-gemischte Episode einer bipolaren Erkrankung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

**Grafik 4.34:** Erregbarkeit in den Gruppen gemischt vs. nicht-gemischt



**Kruskal-Wallis-Test** gemischt vs. nicht-gemischt \* Erregbarkeit:  
 $X^2 = 0,04$        $df = 1$        $p = 0,82$

#### 4.4.8 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass im EEG einzig im Hinblick auf das Merkmal 'Allgemeinveränderungen' signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden. Diese traten bei Patienten mit gemischten Episoden sowohl bipolar affektiver, bipolar schizoaffektiver als auch bei unipolaren Erkrankungen auf und waren somit auf Erkrankungen des affektiven Spektrums begrenzt.

## **5. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden bestimmte biologische Parameter (Höhe der Serumwerte der Schilddrüsenhormone, Höhe der Serumwerte der Vitamine B<sub>12</sub> und Folsäure, Befunde der cerebralen Bildgebung, Befunde der Elektroenzephalographie) von Patienten mit gemischten Zuständen bipolar-affektiver sowie bipolar-schizoaffektiver Erkrankungen, nicht-gemischten Zuständen der genannten Störungen, unipolaren Depressionen, schizophrenen Erkrankungen und akuten vorübergehenden psychotischen Störungen verglichen. Besonderes Augenmerk lag dabei auf den gemischten Zuständen der bipolaren Störungen, da insbesondere im Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktion von einigen Autoren über Unterschiede zwischen gemischten Zuständen und nicht-gemischten Zuständen bipolarer Erkrankungen berichtet wurde (Zarate et al. 1997; Chang et al. 1998).

### **5.1 Schilddrüsenparameter**

In den letzten Jahren wurden von mehreren Arbeitsgruppen Untersuchungen vorgestellt, die sich mit der Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit gemischten Episoden bipolar-affektiver Erkrankungen beschäftigen, wobei die Ergebnisse differieren.

Zarate et al. (1997) untersuchten 15 Patienten, die an einer gemischten Episode litten und verglichen sie mit 57 Patienten mit der DSM-III-R-Diagnose einer Manie, wobei alle Personen mit organischen Psychosen, Demenzen, Intelligenzminderungen (IQ>70) ausgeschlossen wurden. Zudem wurden Patienten mit einer bestehenden Medikation mit Neuroleptika, Lithium, Carbamazepin, Valproinsäure nicht für die Studie rekrutiert, da insbesondere Lithium und Carbamazepin die Schilddrüsenfunktion in Richtung eines Hypothyreoidismus zu beeinflussen scheinen (Wehr et al. 1988; Bartalena et al. 1990). Keine der eingeschlossenen Personen litt aktuell oder in der Vorgeschichte an einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Im Ergebnis fand die Arbeitsgruppe bei den Patienten mit gemischten Episoden signifikant höhere TSH-Werte als bei denen mit manischen Episoden. Unterschiede in den

peripheren Hormonen fanden sich nicht. Die Ergebnisse dieser Arbeit ähneln denen der Arbeitsgruppe um Chang et al. (1998). Bei Patienten mit Rapid-Cycling wurden mehrfach erhöhte Raten an Schilddrüsenfunktionsstörungen im Sinne von latenten oder manifesten Hypothyreosen gefunden (Bauer et al. 1990; Kusalic 1992), wobei aber auch Studien existieren, die diese Unterschiede nicht fanden (Bartalena et al. 1990). Unter der Annahme, dass gemischte Episoden eine große Nähe zum Rapid-Cycling aufweisen (McElroy et al. 1992) und dementsprechend ebenfalls erwähnte Auffälligkeiten zeigen, untersuchte die Arbeitsgruppe 23 Patienten mit einer manischen und 14 Patienten mit einer gemischten Episode einer bipolar-affektiven Erkrankung und verglich sie im Hinblick auf die Höhe der  $T_3$ ,  $T_4$  und TSH-Werte. Im Ergebnis fanden sich auch in dieser Untersuchung bei den Patienten mit gemischten Episoden signifikant höhere TSH-Werte. Im Unterschied zur vorgenannten Studie zeigten sich hier jedoch zusätzlich signifikant niedrigere Werte von  $T_4$  bei den Patienten mit Mischzuständen. Unterschiede in den  $T_3$ -Werten zeigten sich nicht, auch für das häufigere Auftreten latenter oder manifester Hypothyreosen bei Patienten mit gemischten Episoden fand sich kein Anhalt.

In der hier vorliegenden Untersuchung konnten keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Höhe der Schilddrüsenparameter TSH,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $FT_3$  und  $FT_4$  zwischen Patienten mit gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen (weder bei Patienten mit affektiven, noch bei denen mit schizoaffektiven Verläufen, noch insgesamt) und den übrigen Störungsbildern gefunden werden. Allerdings gibt es Unterschiede in der Methodik der Untersuchungen. Chang et al. (1998) und Zarate et al. (1997) untersuchten jeweils Patienten mit manischen Episoden bipolar-affektiver Erkrankungen im Vergleich mit Patienten mit gemischten Episoden bipolar-affektiver Erkrankungen. Die vorliegende Arbeit erweiterte die Untersuchungsgruppen und verglich Patienten mit bipolar-affektiven Störungen, bipolar-schizoaffektiven Störungen, unipolar depressiven Störungen, schizophrenen Störungen und akuten vorübergehenden Störungen. Die bipolaren Fälle wurden dabei zwar in gemischte und nicht-gemischte Episoden getrennt, die nicht-gemischten Episoden jedoch nicht noch einmal in manische und depressive, respektive schizomanische und schizodepressive Episoden, unterteilt, was ein Nachteil sein könnte, da so möglicherweise bestehende Unterschiede zwischen manischen und depressiven Episoden

bipolarer Störungen nicht deutlich wurden und eine „künstliche gemischte Episode“ entstand, in der höhere periphere Hormonwerte der manischen Patienten (Lee et al. 1991; Hendrick et al. 1998) durch niedrigere periphere Hormonwerte der depressiven Patienten ausgeglichen wurden. Wir kontrollierten aus diesem Grund nachträglich in einer PostHoc-Analyse hinsichtlich der Episodenzugehörigkeit. Aus Umfangsgründen wurde auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Weder zwischen manischen, depressiven oder gemischten Episoden bipolar-affektiver Erkrankungen noch zwischen den verschiedenen Episoden der bipolar-schizoaffektiven Störungen, fanden sich dabei signifikante Unterschiede hinsichtlich der Schilddrüsenwerte. Es muss jedoch festgehalten werden, dass die Anzahl der dabei in den einzelnen Gruppen befindlichen Personen zum Teil sehr gering war.

Zudem handelte es sich bei den Patienten in den seltensten Fällen um Erstmanifestationen der Erkrankungen, so dass Einflüsse durch eine eventuell vorbestehende Medikation mit Lithium oder Carbamazepin, die nicht erfasst und nicht in die Berechnungen einging, nicht berücksichtigt wurden. Einen Vorzug der vorliegenden Untersuchung gegenüber den Arbeiten von Chang et al. (1998) und Zarate et al. (1997) stellt die größere Anzahl an Patienten mit gemischten Episoden dar, die aufgenommen wurden. Einem N=14 (Zarate et al. 1997) bzw. N=15 (Chang et al. 1998) stehen 21 Patienten mit einer gemischt-affektiven und 25 Patienten mit einer gemischt-schizoaffektiven Episode gegenüber, deren Schilddrüsenparameter erfasst werden konnten.

Cassidy et al. (2002) untersuchten zwischen 1992 und 2000 457 Patienten, die an einer gemischten oder manischen Episode einer bipolar-affektiven Erkrankung nach DSM-III-R litten hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion. Sie erfassten retrospektiv eine eventuelle Schilddrüsenerkrankung und kontrollierten bei den Patienten ohne Schilddrüsenfunktionsstörung in der Vorgeschichte das TSH und FT<sub>4</sub>. Entsprechend den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit gemischten Episoden oder manischen Episoden hinsichtlich der Höhe der Hormonwerte. Hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit latenter oder manifester Hypothyreosen fanden sich im Gegensatz zu mehreren anderen Autoren (Wehr et al. 1988; Bartalena et al. 1990) in der Studie dieser Arbeitsgruppe keine Unterschiede. In der hier vorliegenden Arbeit konnte, trotz eventuell

vorhandener Vormedikation mit Lithium und Carbamazepin, ebenfalls keine erhöhte Auftretenshäufigkeit latenter Hypothyreosen bei bipolaren Patienten im Vergleich zu den übrigen psychiatrischen Diagnosegruppen gezeigt werden. Wenn Schilddrüsenfunktionsstörungen auftraten, waren diese fast durchgängig im hyperthyreoten Spektrum zu finden, was einen deutlichen Widerspruch zu den in der Literatur zu findenden Aussagen darstellt. Mögliche Erklärung wäre ein höherer Anteil an manischen Patienten in den nicht-gemischten bipolaren Gruppen, der sich aber dann auch in den Hormonwerten hätte zeigen müssen, was nicht der Fall war. Eine weitere Erklärung wäre die Tatsache, dass die Patienten, die Eingang in die Studie fanden, alle in der Bundesrepublik Deutschland leben, die nach Angaben der WHO den Jodmangelgebieten zuzurechnen ist (WHO, Regional Office for Europe 2002). In Jodmangelgebieten ist die Prävalenz von hyperthyreoten Schilddrüsenfunktionsstörungen deutlich höher als in Gebieten ohne Jodmangel. Eine diesbezügliche Arbeit bei psychiatrischen Patienten veröffentlichten Lederbogen et al. (2001). Sie untersuchten die Schilddrüsenparameter (TSH, T<sub>4</sub>, FTI) von 880 Neuaufnahmen in einer deutschen psychiatrischen Klinik und fanden deutlich häufiger hyperthyreote, wenn auch nur milder Ausprägung, denn hypothyreote Störungen.

*Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede zwischen den Parametern der Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen, nicht-gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen und anderen Störungen finden ließen.*

## **5.2 Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure**

In der vorliegenden Untersuchung sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich bei Patienten mit gemischten Episoden bipolar-affektiver bzw. bipolar-schizoaffektiver Erkrankungen Unterschiede in der Höhe der Vitamin B<sub>12</sub>- und Folsäure-Spiegel im Serum im Vergleich zu Patienten ohne gemischte Episoden bipolarer Erkrankungen und anderer psychiatrischer Krankheitsbilder finden lassen. Im Ergebnis dieser Arbeit konnten hinsichtlich der Vitamin B<sub>12</sub>-

Serumkonzentration keine signifikanten Unterschiede beschrieben werden. So zeigten Patienten mit einer gemischten Episode einer bipolar-affektiven Erkrankung zwar rein deskriptiv den im Mittel niedrigsten Wert, signifikante Unterschiede bestanden jedoch weder zu anderen Patienten mit bipolaren oder unipolaren Erkrankungen oder den anderen Diagnosegruppen.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich nur schwer mit denen anderer Arbeitsgruppen vergleichen, da es bisher keine Studie gibt, die sich mit den gemischten Episoden befasst. Cervantes et al. (1999) untersuchten bipolar-affektive, schizoaffektive und unipolar-depressive Patienten und konnten zwischen diesen Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich der Serumkonzentration an Vitamin B<sub>12</sub> nachweisen. Diese Befunde decken sich mit denen der vorliegenden Arbeit.

Bei der Untersuchung der Serumfolsäurekonzentration differierten die gemischten Episoden ebenfalls nicht von den anderen Untersuchungsgruppen, wobei auch hier eine direkte Vergleichbarkeit der vorliegenden Arbeit mit anderen aus den schon erwähnten Gründen nicht gegeben ist. Drei Arbeiten waren zu finden, die die Folsäurekonzentrationen bei manischen Patienten beschrieben. Da manische Patienten Teil unserer nicht-gemischten bipolaren Vergleichsgruppe waren, sollen diese kurz referiert werden. Carney et al. (1990) untersuchten 243 psychiatrische Neuaufnahmen und fanden bei Patienten mit depressiven Episoden und Alkoholabhängigkeit niedrigere Konzentrationen an Erythrozyten-Folat als bei manischen und schizophrenen Patienten sowie gesunden Kontrollen. Skerit (1998) untersuchte 28 psychiatrische Patienten der Diagnosen schizophrene Psychose, manische Episode einer bipolar-affektiven Erkrankung, Major Depression und Neurose und verglich diese mit gesunden Kontrollen. Er fand keine Unterschiede der Serumfolatkonzentration, auch keine Unterschiede der psychiatrischen Diagnosegruppen untereinander hinsichtlich des in den Erythrozyten gespeicherten Folat, konnte aber niedrigere Konzentrationen von Erythrozyten-Folat bei psychisch Kranken im Vergleich zu Gesunden sehen. Hasanah et al. (1997) verglichen 45 manische Patienten mit 33 gesunden Kontrollen und fanden signifikant niedrigere Konzentrationen an in Erythrozyten gespeichertem Folat bei den Erkrankten, konnten aber keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Serumfolsäurekonzentration finden. Es erscheint also

zum einen sinnvoll den Vergleich mit nicht-psychisch-kranken Kontrollen zu suchen und zum anderen bestätigt es die in der Einleitung angestellten Überlegungen zur Sinnhaftigkeit der Untersuchung der Serumfolsäurekonzentration. Diese ist, wie eingangs erläutert, Abbild der Ernährungssituation der letzten 24 Stunden und damit stark von der Art der aufgenommenen Nahrung abhängig, wohingegen die Höhe des in den Erythrozyten gespeicherten Folats einen Verlaufsparemeter der letzten 3 Monate darstellt (Lucock 2000). Um also eine Aussage über die tatsächlichen Verhältnisse des Folsäurestoffwechsels machen zu können, ist eine Untersuchung des in den Erythrozyten gespeicherten Folats vonnöten. Die Patienten, die in unsere Untersuchung aufgenommen wurden, könnten also durchaus an einem Mangel an Folsäure leiden, der jedoch durch die Aufnahme folathaltiger Nahrungsmittel am Tag vor der stationären Aufnahme maskiert wurde.

Unabhängig vom Anliegen unserer Arbeit erscheinen zwei Befunde, die Patienten mit akuten vorübergehenden Psychosen betreffend, interessant. Diese zeigten hinsichtlich der Folsäurekonzentration die im Mittel signifikant höchsten Werte aller Diagnosegruppen und auch die Konzentration an Vitamin B<sub>12</sub> lag, wenn auch nicht signifikant, höher als bei den Patienten mit affektiven oder schizoaffektiven Erkrankungen. Ein möglicher, wenn auch spekulativer, Erklärungsansatz könnte in dem gewöhnlich sehr abrupten Beginn akuter vorübergehender Psychosen zu suchen sein. Patienten erkranken oft aus völliger Gesundheit heraus, zeigen nicht den, wie bei den anderen Diagnosegruppen oft nachweisbaren schleichenden Erkrankungsbeginn, zeigen also auch keine Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten in der Anfangsphase.

*Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich in der vorliegenden Arbeit keine Hinweise auf Unterschiede zwischen gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen und nicht-gemischten Episoden sowie anderen psychiatrischen Krankheitsbildern hinsichtlich der Höhe der Serumkonzentrationen der Vitamine B<sub>12</sub> und Folsäure finden ließen.*

### **5.3 Cerebrale Bildgebung**

Bipolar affektive und schizoaffektive Erkrankungen können hinsichtlich ihres longitudinalen Verlaufs in solche mit Auftreten gemischter Episoden und ohne Auftreten gemischter Episoden unterschieden werden. Die Hirnmorphologie stellt im Gegensatz zu EEG-Auffälligkeiten, Schilddrüsenparametern und Vitaminwerten ein relativ stabiles Merkmal dar, so dass hier eher von Verlaufsformen denn von Episoden bipolarer Störungen gesprochen werden sollte.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt fand sich bei der Sichtung der Literatur jedoch keine Untersuchung die der Frage nachgeht, ob es zwischen Patienten mit gemischten Episoden im Verlauf der Erkrankung und solchen ohne diese Unterschiede hinsichtlich der Hirnmorphologie gibt. Aus diesem Grund ist die vorliegende Arbeit kaum mit der vorliegenden Literatur vergleichbar. Jedoch zeigten sich, wie in der Einleitung dargestellt, bei bipolaren Patienten bestimmte Auffälligkeiten in der cerebralen Bildgebung; diese sollen im nachfolgenden mit den Ergebnissen der gegenwärtigen Untersuchung verglichen werden.

#### *5.3.1 Abweichungen von der normalen Signalgebung*

In der vorliegenden Arbeit zeigten 12,0% der untersuchten Patienten Abweichungen von der normalen Signalgebung in der cerebralen Bildgebung, wobei sich keine Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit zwischen den untersuchten psychiatrischen Diagnosegruppen finden ließen.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur Mehrzahl der Studien (Swayze et al. 1990; Figiel et al. 1991; Aylward et al. 1994) und Metaanalysen (Bearden et al. 2001) der letzten Jahre, die höhere Raten an Abweichungen von der normalen Signalgebung bei bipolar-affektiven Patienten im Vergleich mit schizophrenen und normalen Kontrollen in der cerebralen Bildgebung fanden.

Jedoch finden sich auch Studien, die die hier vorliegenden Ergebnisse stützen. So untersuchten Brown et al. (1992) 229 psychiatrische Patienten (mit schizophrenen, schizoaffektiven, bipolar-affektiven Erkrankungen, Zwangsstörungen und unipolar rezidivierenden depressiven Störungen) und fanden lediglich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit Major

Depression und den gesunden Kontrollen, jedoch keine Unterschiede zwischen Patienten mit bipolaren Erkrankungen und anderen psychiatrischen Krankheitsbildern. Diese Ergebnisse entsprechen, zumindest teilweise, denen der vorliegenden Untersuchung.

Studien, die sich mit den verschiedenen Verlaufsformen der bipolaren Störungen bzw. den Arten der Episoden beschäftigten, fanden sich in der Literatur selten. Altshuler et al. verglichen in ihrer Arbeit Patienten mit Bipolar-I-Verlaufsformen und Bipolar-II-Verlaufsformen affektiver Erkrankungen sowie gesunden Kontrollen und zeigten, dass diejenigen mit einer Bipolar-I-Verlaufsform signifikant häufiger subkortikale Hyperintensitäten zeigten (Altshuler et al. 1995). Strakowski et al. (1993) untersuchten Patienten mit einer Manie als Erstmanifestation einer bipolar-affektiven Erkrankung und fanden keine Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich im Hinblick auf das Merkmal Abweichungen von der normalen Signalgebung keine unterschiedlichen Häufigkeiten im Auftreten zwischen Patienten mit gemischten Episoden im Verlauf der bipolaren Erkrankung im Vergleich zu bipolaren Patienten ohne gemischte Episoden und anderen psychischen Erkrankungen, was den Schluss nahe legt, dass Abweichungen von der normalen Signalgebung in der cerebralen Bildgebung kein spezifisches Merkmal von Verläufen mit gemischten Episoden oder anderer psychischer Störungen sind, sondern ein generelles Merkmal, dessen pathophysiologische Bedeutung zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht geklärt ist und weiterer Forschung bedarf.

Einige kritische Bemerkungen hinsichtlich der Methodik sind hier anzubringen. Alle bisher referierten Arbeiten, die sich mit dem Auftreten von Hyperintensitäten beschäftigen, sind reine MRT-Studien. In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Befunde der cerebralen Bildgebung, unabhängig davon, ob computertomographisch oder magnetresonanztomographisch entstanden, erfasst. Möglicherweise führt das, insbesondere hinsichtlich der unterschiedlichen Aussagekraft der Verfahren im Bezug auf auch kleinere Gewebeveränderungen, wobei sich das MRT überlegen zeigt - zu falsch-negativen Befunden. Patienten, die im CT keine Abweichungen von der normalen Signalgebung zeigen, könnten durchaus positive Ergebnisse im MRT liefern. Zudem entstanden sämtliche CT- und MRT-Befunde im Rahmen der

klinischen Routinebefundung. Standardisierte Auswertungsmethoden erscheinen hier überlegen und liefern wissenschaftlich standardisierte Ergebnisse.

### 5.3.2 Ventrikeldilatationen

Wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit von Ventrikelerweiterungen konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden, lediglich ein Trend wurde sichtbar. So zeigten 11,1% der Patienten mit einer gemischten Episode einer bipolar-affektiven Störung, 15,8% derjenigen mit einer gemischt-schizoaffektiven Episode und 17,9% der Schizophrenen Erweiterungen der Ventrikel in der cerebralen Bildgebung. Alle anderen Diagnosegruppen wiesen Prozentsätze unter 8% auf.

Wie passt dieses Ergebnis zu den in der Literatur beschriebenen Untersuchungsbefunden? Metaanalysen (Elkis et al. 1995; Bearden et al. 2001) zeigten, dass sich in den vorliegenden Studien, die sich mit Ventrikeldilatationen bei bipolaren Störungen befassen, zusammenfassend der Befund findet, dass bipolar Kranke erhöhte Raten an Ventrikeldilatationen im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigen, das Merkmal jedoch etwas seltener aufweisen als schizophrene Patienten. Einige wenige Arbeiten fanden diese höhere Auftretenshäufigkeit ausschließlich bei Männern (Andreasen et al. 1990; Swayze et al. 1990). Auch hat es den Anschein, als wären diese hirnmorphologischen Auffälligkeiten schon bei jugendlichen Kranken nachzuweisen. So untersuchten Friedman et al. (1999) Adoleszenten im Alter von 10 – 18 Jahren, die an bipolaren oder schizophrenen Störungen litten und konnten die bei Erwachsenen beschriebenen Erweiterungen auch bei ihrer Stichprobe finden.

Die meisten Studien fanden also signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Ventrikeldilatationen bei Patienten mit schizophrenen, schizoaffektiven und bipolar-affektiven Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen, wobei sich aber keine oder nur geringe Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen fanden. In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die Patienten mit bipolaren Störungen von den übrigen untersuchten Patienten mit dem Unterschied, dass nur diejenigen mit gemischten Episoden im Verlauf der

Erkrankung erhöhte, wenn auch nicht signifikant, Raten an Ventrikeldilatationen zeigten.

Nun fand sich in der Literatur bisher keine Arbeit, die zwischen den verschiedenen Verlaufsformen bipolarer Störungen Unterschiede hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit von Ventrikeldilatationen zeigen konnte. Es erscheint also schwierig, die vorliegenden Befunde einzuordnen. Bei nicht-signifikanten Ergebnissen ist es nicht sinnvoll, zu postulieren, dass Patienten, die im Verlauf ihrer bipolaren Erkrankung gemischte Episoden entwickeln, dies aufgrund von hirmorphologischen Veränderungen im Sinne von Ventrikeldilatationen tun, vielmehr sollten die Befunde der vorliegenden Arbeit in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

Die in vorstehendem Kapitel diskutierten Einschränkungen gelten auch hier. Ein weiterer einschränkender Fakt ist die Tatsache, dass

1. die MRT- bzw. CT-Scans nicht von ein und derselben Person befundet und
2. die Ventrikelgrößen nicht quantitativ bestimmt, sondern im Rahmen der radiologischen Routinebefundung qualitativ eingeschätzt wurden.

### *5.3.3 Äußere Atrophie*

Auch im Hinblick auf das Vorhandensein kortikaler („äußerer Atrophie“) zeigten sich in der hier vorliegenden Arbeit keine Unterschiede zwischen den Patienten mit gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen und den übrigen Vergleichsgruppen.

Dieses Ergebnis entspricht weitestgehend den Arbeiten von Nasrallah et al (1982) und Rieder et al. (1983). Diese untersuchten zwar nicht spezifisch gemischte Episoden, fanden aber Zeichen kortikaler Atrophie häufiger bei Patienten mit bipolaren Erkrankungen als bei gesunden Kontrollen, konnten jedoch keine Unterschiede zwischen dieser Gruppe und schizoaffektiven bzw. schizophrenen Kontrollen nachweisen.

Die Patienten mit gemischten Episoden im Verlauf ihrer Erkrankung haben also nach vorliegender Arbeit nicht mehr oder weniger häufig Zeichen der cerebralen Atrophie als andere psychiatrische Diagnosegruppen.

Die Befunde sollten jedoch differenziert betrachtet werden. So wurden z.B. Komorbiditäten, wie Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit, die nachweislich zu Hirnatrophien führen können, nicht berücksichtigt.

*Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich in der vorliegenden Arbeit keine Hinweise darauf finden ließen, dass sich Patienten mit gemischten Episoden im Verlauf der Erkrankung hinsichtlich der Hirnmorphologie von denen ohne gemischte Episoden unterscheiden. Weder Abweichungen von der normalen Signalgebung, noch das Ausmaß an äußerer Atrophie zeigten Besonderheiten, sondern waren innerhalb der Untersuchungsgruppen gleichverteilt. Und auch beim Merkmal Ventrikeldilatationen war lediglich ein Trend sichtbar.*

## **5.4 EEG-Befunde**

### *5.4.1 Gesteigerte Erregbarkeit*

In der Literatur gibt es mehrere Arbeiten, die über eine Zunahme epilepsietypischer Potentiale (Cook et al. 1986; El-Badri et al. 2001) als Zeichen gesteigerter cerebraler Erregbarkeit bei Patienten mit bipolaren Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen berichten. So untersuchten El-Badri et al. (2001) 29 euthyme bipolar-affektive Patienten und verglichen sie mit 26 Gesunden. Sie fanden Hinweise auf eine gesteigerte cerebrale Erregbarkeit der Kranken gegenüber den Gesunden. In der vorliegenden Arbeit wiesen lediglich 7 Patienten steile Abläufe bzw. epilepsietypische Veränderungen im EEG auf. Es fiel jedoch auf, dass diese Patienten entweder an einer gemischten bzw. nicht-gemischten Episode einer bipolar-affektiven Erkrankung oder an einer AVP litten. Die Untersuchten der anderen Diagnosegruppen zeigten keine Zeichen einer abnormen Erregbarkeit. Die beschriebenen Unterschiede wurden in der statistischen Auswertung nicht signifikant, es zeigte sich lediglich ein Trend. Im Hinblick auf die Fragestellung wäre eine Studie erwähnenswert, die eine Arbeitsgruppe um Small et al. (1999) publizierte. Sie beurteilten dabei die EEG's von 202 Patienten mit der Diagnose einer manischen oder gemischten Episode einer bipolar-affektiven Störung und

fanden bei 19% der Fälle Hinweise auf eine gesteigerte cerebrale Erregbarkeit. Da diese Arbeit aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe eher beschreibenden Charakter hat, ist sie mit der vorliegenden Arbeit kaum vergleichbar.

#### *5.4.2 Allgemeinveränderungen*

In der vorliegenden Arbeit fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Vorkommens von Allgemeinveränderungen im EEG. Zwar zeigten lediglich 8 Fälle dieses Merkmal, diese gehörten jedoch ausschließlich den Diagnosegruppen gemischte Episode einer bipolar-affektiven bzw. schizoaffektiven und unipolar-rezidivierenden depressiven Störung an. Auch zwischen gemischten und nicht-gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen zeigten sich diese signifikanten Unterschiede.

Für diese Befunde fanden sich in der Literatur keine Entsprechungen, was nicht verwundert, da dieser Begriff lediglich im deutschen Sprachraum verwendet wird und hier eine Verlangsamung des normalen Alpha-Grundrhythmus mit Übergang in einen Theta- oder Delta-Rhythmus beschreibt (Ulrich 1994).

Es wurde zwar immer wieder die Zunahme von Wellen des langsamen Spektrums bei bipolar Kranken (Clementz et al. 1994; El-Badri et al. 2001) beschrieben, wobei ein Vergleich dieser Befunde, die auch im „Normal-EEG“ auftreten können, mit dem Phänomen Allgemeinveränderung, einer pathologischen Auffälligkeit, kaum möglich ist.

Zudem wurde nicht über Unterschiede hinsichtlich der Zunahme langsamer Wellen zwischen den verschiedenen Arten von Episoden bipolarer Erkrankungen berichtet.

#### *5.4.3 Sonstige EEG-Befunde*

Hinsichtlich der des weiteren untersuchten EEG-Befunde Mittlere Frequenz, Maximale Amplitude, Typ des Grundrhythmus und Regelmäßigkeit fanden sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen und den anderen Diagnosegruppen. Auch konnte das in der Literatur beschriebene Phänomen der „höheren Frequenz des Alpha-Grundrhythmus bei bipolaren Patienten“ (Knott et al., 1985) nicht repliziert

werden. Auch das von Ulrich (1994) beschriebene Phänomen der „dynamischen Labilität“ – einem abrupten Übergang in spannungsgeringere Phasen mit eingelagerten unregelmäßigen Wellen – bei manischen Patienten konnte nicht gefunden werden.

Hinsichtlich der Erfassung der EEG-Befunde gibt es einige Limitationen, die die Aussagekraft der Daten einschränken könnten. Wie schon bei der Erfassung der Befunde der cerebralen Bildgebung wurden die EEG's der Patienten nicht vom Autor dieser Arbeit selbst befundet, sondern lediglich die Befundberichte ausgewertet, was durchaus zu Fehlern führen kann.

Eine wichtige Tatsache im Zusammenhang mit der Auswertung von EEG-Befunden psychisch Kranker muss hier noch erwähnt werden. Das EEG wird nachweislich durch Medikamente beeinflusst. Hinsichtlich der hier untersuchten Parameter ist festzustellen, dass die cerebrale Erregbarkeit durch Lithium, Carbamazepin, Valproinsäure und Neuroleptika gesteigert werden kann, eine Veränderung des Grundrhythmus wird durch verschiedenste Gruppen von Psychopharmaka hervorgerufen. Wir erfassten lediglich eine eventuelle Medikation mit Lithium, Carbamazepin oder Valproinsäure, wobei kein Zusammenhang zu den aufgetretenen EEG-Abweichungen gesehen wurde. Dass Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquilizer und andere Psychopharmaka nicht erfasst wurden, limitiert die Aussagekraft der Arbeit hinsichtlich der EEG-Befunde deutlich.

*Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich Patienten mit gemischten Episoden lediglich in der Häufigkeit des Auftretens allgemeinveränderter EEG's von den Vergleichsgruppen unterscheiden.*

## **5.5 Abschließende Bemerkungen**

Die vorliegende Arbeit aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg hatte sich zur Aufgabe gestellt retrospektiv zu untersuchen, ob es bei Patienten, die an gemischten Episoden bipolar-affektiver bzw. bipolar-schizoaffektiver Erkrankungen leiden, Unterschiede in bestimmten biologischen Parametern im Vergleich zu bipolar-

affektiven und bipolar-schizoaffektiven Patienten ohne gemischte Episoden im Krankheitsverlauf, unipolar-depressiven und schizophrenen Patienten sowie Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen gibt. Untersucht wurden die Schilddrüsenfunktion, die Hirnmorphologie anhand von Befunden der cerebralen Bildgebung sowie bestimmte elektroenzephalographische Parameter. Daneben wurde der Vitamin- B<sub>12</sub>- und Folsäurespiegel in die Untersuchung mit einbezogen. Es wurden relativ große Stichproben untersucht und das Spektrum der miteinander zu vergleichenden Diagnosegruppen wurde sehr weit gefasst.

Im Ergebnis konnten jedoch lediglich bei einem der erfassten Parameter signifikante Unterschiede zwischen „gemischten“ Patienten und anderen gefunden werden, in einem zweiten wurde ein Trend sichtbar. So zeigten Patienten mit gemischten Episoden signifikant häufiger Allgemeinveränderungen im EEG und wiesen im Trend mehr Ventrikeldilatationen auf, als die anderen Diagnosegruppen.

Es stellt sich die Frage nach der Relevanz dieser Befunde. Unzweifelhaft bestehen methodische Limitierungen der Untersuchung, wie die retrospektive Erfassung der Daten, die Mischung von CT- und MRT-Befunden oder die verschiedenen Rater hinsichtlich der EEG-Befundung. Auch erfolgte die Befundung von Bildgebung und Elektroenzephalographie im Rahmen der klinischen Routinetätigkeit, ohne dass hier einem standardisierten Forschungsprotokoll gefolgt worden wäre. Vergleichbare Einschränkungen sind für die Bestimmungen der Vitamine und Schilddrüsenwerte zu machen, wo darüber hinaus teilweise unvollständige oder uneinheitliche Laborwerte vorlagen. Die vorgelegte Arbeit ist als Hypothesen generierende, explorative Untersuchung an einer klinischen Stichprobe anzusehen, nicht aber als experimentelle Studie, die Hypothesen endgültig zu verifizieren oder falsifizieren vermag.

Die festgestellten Veränderungen können sinnvoll interpretiert werden: Allgemeinveränderungen im Sinne einer generellen Verlangsamung im EEG als Zeichen einer diffusen cerebralen Funktionsstörung können metabolischer,

endokriner, entzündlicher Genese sein oder auf dem Boden einer Atrophie oder auch als Medikamenteneffekt entstehen. Ventrikeldilatationen stellen das sichtbare Korrelat cerebralen Zellverlusts innerhalb der weißen Substanz dar, wobei deren endokrine oder biochemische Genese noch diskutiert wird (Goodwin und Jamison 1990). Die bislang publizierten Untersuchungen zum hier bearbeiteten Thema sind uneinheitlich - manche fanden Unterschiede zwischen gemischten und nicht gemischten Patienten, sehr viele aber auch nicht. Die hier vorgelegte Arbeit unterstützt die Perspektive, dass es möglicherweise solche „biologischen“ Unterschiede geben könnte, dass sie aber – wenn sie existieren – eher „subtil“ sind, so dass sie mit der klinischen Routinediagnostik nicht verlässlich erfasst werden.

## **6. Literaturverzeichnis**

Alpert JE und Fava M. Nutrition and depression: the role of folate. *Nutrition Review*. 55(5):145-9, 1997.

Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R. T<sub>2</sub> hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 152:1139-44, 1995.

Andreasen NC, Swayze VD, Flaum M, Alliger R, Cohen. Ventricular abnormalities in affective disorder: clinical and demographic correlates. *American Journal of Psychiatry*. 147:893-900, 1990.

Aylward EH, Roberts-Twillie JV, Barta PE, Kumar AJ, Harris GJ, Geer M, Peyser CE, Pearlson GD. Basal Ganglia Volumes and White Matter Hyperintensities in Patients with Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 151(5):687-93, 1994.

Banki CM, Karmacsi L, Bissette G, Nemeroff CB. CSF corticotropin releasing hormon, somatostatin, and thyrotropin releasing hormone in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 43 (1):13-21, 1992

Bartalena L, Pellegrini L, Meschi M, Antonangeli L, Bogazzi F, Dell'Osso L, Pinchera A, Placidi GF. Evaluation of Thyroid Function in Patients With Rapid-Cycling and Non-Rapid-Cycling Bipolar Disorder. *Psychiatry Research*. 34:13-17, 1990.

Bauer MS, Whybrow PC, Gyulai L, Gonnel J, Yeh HS. Rapid-cycling bipolar affective disorder: I. Association with grade I hypothyroidism. *Archives of General Psychiatry*. 47:427-34, 1990.

Bauer MS, Whybrow PC, Gyulai L, Gonnel J, Yeh HS. Testing definitions of dysphoric mania and hypomania: prevalence, clinical characteristics and interepisode stability. *Journal of Affective disorders*. 32:210-11, 1994.

Bearden CE, Hoffmann KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorders*. 3(3):106-150, 2001.

Besser R, Hornung K, Theison M, Rothacher G, Kramer G. EEG-changes in patients during the introduction of carbamazepine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 83(1):19-23, 1992.

Biesalski HK. *Vitamine: Physiologie, Pathophysiologie, Therapie*. Stuttgart, New York: Thieme, 1997.

Bottiglieri T. Folate, vitamin B<sub>12</sub>, and neuropsychiatric disorders. *Nutrition Review*. 54(12):382-90, 1996.

Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*. 69(2):228-32, 2000.

Brenda WJH, Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP. Vitamin B (12) deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Ageing Study. *American Journal of Psychiatry*. 157(5):715-21, 2000.

Broich K. In: Marneros A. *Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen*. Stuttgart, New York: Thieme, 1999.

Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Thyroid function in mixed and pure manic episodes. *Bipolar Disorders*. 4:393-397, 2002.

Cervantes P, Ghadirian AM, Vida S. Vitamin B<sub>12</sub> and Folate Levels and Lithium Administration in Patients with Affective Disorders. *Biological Psychiatry*. 45(2): 214-21, 1999.

Chang KD, Keck PE, Stanton SP, McElroy SL, Strakowski SM, Geraciotti TD. Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states. *Biological Psychiatry*. 15;43(10):730-33, 1998.

Cook BL, Shukla S, Hoff AL. EEG abnormalities in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*. 11:147-49, 1986.

Coppen A und Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 60: 121-30, 2000.

Dilling H und Mombour W. Hrsg. Weltgesundheitsorganisation. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Forschungskriterien*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber, 1994.

Drevets WC. Neuroimaging Studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*. 48(8):813-829, 2000.

El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*. 3(2):79-87, 2001.

Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Metaanalysis of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparison with controls or patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 52:735-746, 1995

Esposito S, Prange, Jr. AJ, Golden RN. The Thyroid Axis and Mood Disorders: Overview and Future Prospects. *Psychopharmacology Bulletin*. 33(2):205-17, 1997.

Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B<sub>12</sub> and homocysteine in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 154(3):426-28, 1997.

Figiel GS, Krishnan KR, Rao VP, Doraiswamy M, Ellinwood EH Jr, Nemeroff CB, Evans D, Boyko O. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison of normal and bipolar subjects. *Journal of Neuropsychiatry and clinical neuroscience*. 3(1):18-22, 1991.

Friedman L, Findling RL, Kenny JT, Swales TP, Stuve TA, Jesberger JA, Lewin JS, Schulz SC. An MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects. *Biological Psychiatry*. 46(4):584ff., 1999.

Goodwin FK und Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press, 1990.

Haggerty JJ Jr und Prange AJ Jr. Borderline Hypothyroidism and depression. *Annual Review of Medicine*. 46:37-46, 1995.

Haggerty JJ Jr, Silva SG, Marquardt M, Mason GA, Chang HY, Evans DL, Golden RN, Pedersen C. Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depression and Anxiety*. 5(2):91-96,1997.

Hasanah CI, Khan UA, Musalmah M, Razali SM. Reduced red-cell folate in mania. *Journal of Affective Disorders*. 46(2):95-99, 1997.

Hauser P, Matochik J, Altshuler LL, Denicoff KD, Conrad A, Li X, Post RM. Mri-based measurement of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *Journal of Affective Disorders*. 60(1):25-32, 2000.

Hendren RL, De Backer I, Pandina GJ. Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 39(7):815-828, 2000.

Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. Psychoneuroendocrinology of Mood Disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*. 21(2):277-92, 1998.

Hughes JR und John ER. Conventional and Quantitative Electroencephalography in Psychiatry. *Journal of Neuropsychiatry and clinical Neurosciences*. 11(2):190-208, 1999.

Jay V. Dr Robert James Graves. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 123(4):284, 1999.

Joffe RT und Singer W. A comparison of triiodthyronine and thyroxine in the potentiation of antidepressants. *Psychiatry Research*. 32:241-52, 1990.

Joffe RT, Young LT, Cooke RG et al. The thyroid and mixed affective states. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 90:131-32, 1994.

Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. 5. Auflage. Leipzig: Barth 1896.

Krishnan RR, McDonald WM, Tupler LA. Neuropathology in affective illness. *American Journal of Psychiatry*. 150:1568-69, 1993.

Kujawa MJ und Nemeroff CB. The biology of bipolar disorder. In: Marneros A, Angst J (Hrsg.). *Bipolar Disorders. 100 years after manic-depressive insanity*. Great Britain: Kluwer Academic Publishers, 2000.

Kusalic M. Grade II and grade III hypothyroidism in rapid-cycling bipolar patients. *Neuropsychobiology*. 25:177-81, 1992.

Lederbogen F, Hermann D, Hewer W, Henn FA. Thyroid function test abnormalities in newly admitted psychiatric patients residing in an iodine-

deficient area: patterns and clinical significance. *Journal of Affective Disorders*. 104:305-10, 2001.

Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *American Journal of Psychiatry*. 153(2):163-73, 1996.

Marneros A. *Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen*. Stuttgart, New York: Thieme, 1999.

Marneros A. Expanding the group of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*. 62: 39-44, 2001.

Mc Elroy SL, Freeman MP, Akiskal HS. The mixed bipolar disorders. In: Marneros A, Angst J (Hrsg.). *Bipolar Disorders. 100 years after manic-depressive insanity*. Great Britain: Kluwer Academic Publishers, 2000.

McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, et al. Clinical and research implication of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *American Journal of Psychiatry*. 149:1633-44, 1992.

Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg.). *Die Lithiumtherapie, Nutzen, Risiken, Alternativen*. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hongkong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio: Springer, 1997.

Musselman DL und Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *British Journal of Psychiatry Supplement*. (30):123-8, 1996.

Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Jacoby CG. Cerebral ventricular enlargement in young manic males. A controlled study. *Journal of Affective Disorders*. 4(1):15-19, 1982.

Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness. *British Journal of Psychiatry*. 149:191-201, 1986.

Rayesh Sagar R. Late-onset bipolar disorder due to hyperthyroidism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 104 (1):72-75, 2001

Rieder RO, Mann LS, Weinberger DR, van Kammen DP, Post RM. Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizoaffective, and bipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry*. 40(7):735-39, 1983.

Robinson RG, Boston JD, Starkstein S, Price TR. Comparison of mania and depression after brain injury: causal factors. *American Journal of Psychiatry*. 145:172-78, 1988.

Röttig, S. Vergleich von EEG-Befunden bei akuten vorübergehenden psychotischen Störungen mit schizophrenen und schizoaffectiven Störungen. Halle, Univ., Med. Fak. *Dissertation*: 72 Seiten, 2000.

Skerritt UM. A prevalence study of folate deficiency in a psychiatric in-patient population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 97:228-32, 1998.

Small JG, Milstein V, Malloy FW, Medlock CE, Klapper MH. Clinical and quantitative EEG studies of mania. *Journal of Affective Disorders*. 53(3):217-24, 1999.

Strakowski SM, Woods BT, Tohen M, Wilson DR, Douglass AW, Stoll AL. MRI subcortical signal hyperintensities in mania at first hospitalization. *Biological Psychiatry*. 33:204-06, 1993.

Swayze VD, Andreasen NC, Alliger RJ et al. Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder. Ventricular enlargement and focal sign hyperintensities. *Archives of General Psychiatry*. 47:1054-59, 1990.

Ulrich G. *Psychiatrische Elektroenzephalographie*. Gustav Fischer Verlag. Jena, Stuttgart, New York, 1994.

Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Abril A, Ayuso-Mateos JL. Evaluation of thyroid function in lithium-naïve bipolar patients. *European Psychiatry*. 14: 341-5, 1999.

Ward KE, Friedman L, Wise A, Schulz SC. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 22:93-101, 1996

Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NA, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: Contributing factors and treatment responses in 51 patients. *American Journal of Psychiatry*. 145:79-84, 1988.

Wolfersdorf M und König F. Serum-Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> bei stationären depressiven Patienten. Untersuchung der Serum-Folsäure mittels Radio-Immuno-Assay bei 121 stationären Depressiven. *Psychiatrische Praxis*. 22(4):162-64, 1995.

World Health Organization, Regional Office for Europe (2002). [http://www.who.dk/nutrition/infantfeeding/20010920\\_1](http://www.who.dk/nutrition/infantfeeding/20010920_1).

Zarate CA, Tohen M, Zarate SB. Thyroid function test in first-episode bipolar disorder manic and mixed type. *Biological psychiatry*. 42(4):302-04, 1997.

## **7. Thesen der Arbeit**

1. In der vorliegenden Arbeit wurde anhand einer Population von insgesamt 214 Patienten ein Vergleich bestimmter paraklinischer Parameter (Höhe der Serumwerte der Schilddrüsenhormone, Höhe der Serumwerte der Vitamine B<sub>12</sub> und Folsäure, Befunde der cerebralen Bildgebung, Befunde der Elektroenzephalographie) von Patienten mit gemischten Zuständen bipolar-affektiver (n=28) sowie bipolar-schizoaffektiver Erkrankungen (n=33) mit nicht-gemischten Zuständen der genannten Störungen (n=53), unipolaren Depressionen (n=34), schizophrenen Erkrankungen (n=33) und akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (n=33) durchgeführt.
2. Wir fanden keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Parametern der Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen, nicht-gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen und anderen Störungen.
3. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen gemischten Episoden bipolarer Erkrankungen und nicht-gemischten Episoden sowie anderen psychiatrischen Krankheitsbildern hinsichtlich der Höhe der Serumkonzentrationen der Vitamine B<sub>12</sub> und Folsäure.
4. Hinsichtlich der Hirnmorphologie waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit gemischten Episoden im Verlauf der Erkrankung und denen ohne gemischte Episoden zu sehen. Weder waren mehr Abweichungen von der normalen Signalgebung zu verzeichnen, noch unterschied sich das Ausmaß an äußerer Atrophie, die Merkmale waren innerhalb der Untersuchungsgruppen gleichverteilt. Ein Trend war lediglich beim Merkmal Ventrikeldilatationen sichtbar.
5. Allgemeinveränderungen im EEG fanden wir signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit gemischten Episoden.

6. Die übrigen untersuchten EEG-Merkmale waren zwischen den Gruppen gleichverteilt und zeigten keine signifikanten Unterschiede.
7. Wir fanden bei Zugrundlegung der Gruppeneinteilung keine Einflüsse einer eventuell gegebenen phasenprophylaktischen Medikation mit Valproinsäure, Carbamazepin oder Lithium auf einen der untersuchten Parameter.
8. Es zeigte sich, dass es sinnvoller erscheint, CT- und MRT-Befunde bei der Auswertung nicht zu vermischen und dass bei der Befundung standardisierte Forschungsprotokolle zugrunde gelegt werden sollten.

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich, Yvonne Reinelt, erkläre hiermit, die vorliegende Dissertationsschrift eigenständig und ohne fremde Hilfe verfasst zu haben. Von mir wurden keinerlei andere als ausschliesslich die angegebenen Quellen zum Abfassen der Arbeit genutzt.

Halle, den 17.03.2003

Yvonne Reinelt

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, Yvonne Reinelt, bisher noch keine anderen Promotionsversuche vorgelegt zu haben, weder an der Medizinischen Fakultät der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, noch an einer anderen Alma mater.

Halle, den 17.03.2003

Yvonne Reinelt

## **Danksagung**

Mein Dank gilt drei Menschen, die mich bei der Abfassung meiner Dissertation unterstützt haben, ohne die sie nie zustande gekommen wäre.

Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Andreas Marneros danke ich für die Anregungen bei der Themenwahl und das beharrliche Interesse am Fortgang der Arbeit; bei Herrn PD Dr. med. habil. Peter Brieger bedanke ich mich für die fachliche, motivierende und kontinuierliche Betreuung und Aufmunterung. Nicht zuletzt danke ich meinem Mann für zahlreiche Korrekturlesungen, das Ertragen von Stimmungsschwankungen und dafür, dass er da ist.

## **Lebenslauf**

**Name** Yvonne Reinelt, geb. Junge

**Geburtstag und -ort** 08. Mai 1970, Staßfurt / Sachsen-Anhalt

**Staatsangehörigkeit** Bundesrepublik Deutschland

**Familienstand** Verheiratet

### **Schulbildung**

1976-1986 Polytechnische Oberschule in Güsten

1986-1988 Erweiterte Oberschule in Staßfurt

### **Berufsausbildung**

1989-1992 Ausbildung zur Krankenschwester an der Krankenpflegeschule Stendal und dem Kreiskrankenhaus Staßfurt

### **Studium**

1993-2000 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

### **Prüfungen**

1986 Abschlußprüfung der Polytechnischen Oberschule mit „Sehr gut“

1988 Reifeprüfung mit „Auszeichnung“

2000 Staatsexamen mit „Gut“

### **Beruf**

1992-1993 Krankenschwester an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

2000-2002 Ärztin im Praktikum an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

seit 06/2002 Assistenzärztin an ebendieser Klinik