

# 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<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 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.