

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)



**Kraniale CT-Untersuchungen zur Morphologie der affektiven und
schizoaffektiven Störungen unter besonderer Berücksichtigung von
gemischten Verläufen**

Dissertation

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

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

von Juliane Irene Wünsche
geboren am 16.08.1976 in Leipzig

Betreuer: PD Dr. med. Frank Pillmann

Gutachter: 1. PD Dr. F. Pillmann
2. Prof. Dr. H-J. Gertz, Leipzig
3. PD Dr. C. Fitzek, Jena

Eröffnungsdatum: 21. 09.2006

Verteidigung: 23. 07. 2007

urn:nbn:de:gbv:3-000012162

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000012162>]

Kraniale CT-Untersuchungen zur Morphologie der affektiven und schizoaffektiven Störungen unter besonderer Berücksichtigung von gemischten Verläufen

Fragestellung: In der vorliegenden Studie wurden CCT-Aufnahmen von 5 Patientengruppen mit affektiven und schizoaffektiven Störungen hinsichtlich ihrer Hirnatrophie miteinander verglichen. Besondere Aufmerksamkeit lag auf dem Vergleich von Patienten mit Auftreten von gemischten und jenen mit nichtgemischten Episoden, da erstere eine schlechtere Prognose aufweisen.

Zusätzlich wurden anamnestische Angaben einbezogen und ihre Beziehung zur Hirnmorphologie untersucht.

Methode: Anhand eines standardisierten visuellen Auswerteverfahrens (CTRSS) wurden retrospektiv die CT-Aufnahmen von insgesamt 82 Patienten untersucht.

Die Diagnosen wurden nach ICD-10 und die Diagnosegruppe der unipolar affektiven Störungen nach DSM-IV gestellt. In den einzelnen Diagnosegruppen war kein signifikanter Alters- und Geschlechtsunterschied vorhanden.

Befunde: Ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Atrophiegraden der diagnostischen Untergruppen war nicht erkennbar. Numerisch zeigte sich jedoch bei Patienten mit schizoaffektiv gemischter Diagnose im Vergleich zu den Patienten mit schizoaffektiv nichtgemischter Diagnose eine größere kortikale Atrophie. Der Seitenvergleich der Hirnhemisphären erbrachte einen signifikanten Unterschied der Weite der Sylvischen Fissur unabhängig von der Diagnose. Patienten mit Verwandten ersten Grades, die ebenfalls an einer affektiven Störung litten, erkrankten signifikant früher als Patienten ohne positive Familienanamnese.

Schlussfolgerung: Es gibt keinen im CT sichtbaren Zusammenhang zwischen der Art und Ausprägung der Hirnatrophie und dem Auftreten von gemischten bzw. nichtgemischten Verläufen.

Wünsche, Juliane: Kraniale CT-Untersuchungen zur Morphologie der affektiven und schizoaffektiven Störungen unter besonderer Berücksichtigung von gemischten Verläufen. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 75 Seiten, 2006

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Definition und Abgrenzung der Krankheitsbilder	2
1.1.1 Affektive Störungen	4
1.1.2 Schizoaffective Störungen	4
1.1.3 Unipolare und Bipolare Verlaufsformen	7
1.1.4 Gemischte Zustände	9
1.2 Hirnmorphologische Veränderungen	11
1.2.1 Atrophische Veränderungen	11
1.2.2 Veränderungen in der Hirnasymmetrie	14
1.3 Mögliche Einflussvariablen auf die Diagnose und die Hirnmorphologie	15
2. Fragestellung der Arbeit	17
3. Material und Methodik	17
3.1 Patientenauswahl	17
3.2 Datenerfassung	19
3.3 Kraniale Computertomografie	19
3.4 Auswertung der Bilder	20
3.5 Statistische Analysen	23
4. Ergebnisse	24
4.1 Interraterreliabilität des angewandten Verfahrens	25
4.2 Charakteristika der Stichprobe	26
4.3 Atrophiegrad und diagnostische Untergruppen	27
4.4 Der Einfluss von Alter und Geschlecht	31
4.5 Asymmetrien bei paarigen Hirnregionen	33
4.5.1 Links-Rechts-Unterschied der Sylvischen Fissur	36
4.6 Zusammenhang des Atrophiegrades mit klinischen Variablen	37
4.6.1 Zusammenhang von Alkoholabusus und CTRSS-Summenwert	37

4.6.2	Zusammenhang von Ersterkrankungsalter und CTRSS-Summenwert	39
4.6.3	Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und CTRSS-Summenwert	40
4.6.4	Zusammenhang zwischen Episodenzahl und CTRSS-Summenwert	42
4.6.5	Zusammenfassung zum Einfluss von klinischen Variablen auf den Atrophiegrad	43
5.	Diskussion	44
5.1	Angewandtes Verfahren	45
5.2	Vergleich des Atrophiewertes zwischen den Gruppen	46
5.3	Vergleich der linken und rechten Großhirnhemisphäre	49
5.4	Einflussvariablen auf den Summenwert und die Diagnose	52
5.4.1	Alkoholabusus	53
5.4.2	Ersterkrankungsalter	53
5.4.3	Auftreten von affektiven Störungen bei Verwandten	56
5.4.4	Episodenanzahl	57
6.	Limitationen der Studie	58
7.	Zusammenfassung der Ergebnisse	59
8.	Literaturangaben	62
9.	Thesen	75

Tabellarischer Lebenslauf

Selbständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagungen

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of variance between groups
BAG	Bipolar affektiv gemischte Störungen
BANG	Bipolar affektiv nichtgemischte Störungen
BSAG	Bipolar schizoaffektiv gemischte Störungen
BSANG	Bipolar schizoaffektiv nichtgemischte Störungen
BRMAS	Bech-Rafaelsen Mania Scale
CT	Computertomografie
CCT	kraniale Computertomografie
CDRS	Cornell Dysthymia Rating Scale
CTRSS	Computerized Tomography Scale for Schizophrenia
DSM-IV	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders
ECT	Elektrokrampftherapie
GABA	Gammaaminobuttersäure
HABILOS	Halle Bipolarity Longitudinal Study
HE	Hounsfield-Einheiten
ICD-10	International Classification of Diseases
MMST	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomografie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatztest
PET	Positronenemissionstomografie
SPSS	Statistical package for the social sciences
SSRI	Serotonin Reuptake Inhibitor
TSH	thyreoideastimulierendes Hormon
UNI	Unipolare Störungen
VBR	Ventricle Brain Ratio
vs	versus

1. Einleitung

Affektive Störungen zählen nach dem triadischen System der Psychiatrie neben der Schizophrenie zu den endogenen Psychosen. Die endogenen Psychosen unterscheiden sich von den körperlich begründbaren Psychosen dadurch, dass den Symptomen Einzelursachen oder komplexe Ursachenzusammenhänge bis heute nicht eindeutig zugeordnet werden können, auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich um eine multifaktorielle Ätiopathogenese handelt (Möller, 2001). Umso größer ist das Interesse der modernen medizinischen Forschung, die diese Störungen bedingenden Faktoren zu Tage zu fördern und langfristig kausal wirksame Therapieformen zu schaffen. Ansatzpunkte dafür sind bei endogenen Psychosen erhobene somatische Befunde, die v.a. genetischer, biochemischer, endokrinologischer und morphologischer Natur sind.

Genetische Untersuchungen (z.B. Zwillingsstudien) ergaben, dass vor allem bipolar affektive Erkrankungen eine genetische Disposition aufweisen (Marneros, 2004).

Neurobiologisch wird bei den affektiven Erkrankungen eine Dysbalance verschiedener Neurotransmitter (u.a. Serotonin, Dopamin, GABA, Glutamat und Noradrenalin) angenommen. Die Neuroendokrinologie lieferte Hinweise auf Regulationsstörungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse, Störungen der TSH-Freisetzung sowie einen erhöhten Serumspiegel von Kortisol. Daneben spielen psychologische Faktoren eine Rolle (kritische Lebensereignisse, Persönlichkeitstyp u.a.) (Möller, 2001).

An Schizophrenie Erkrankte werden schon seit mehreren Jahrzehnten im Hinblick auf hirmorphologische Veränderungen untersucht. Eine Vielzahl von Studien wies im CT sowohl ventrikuläre als auch kortikale Atrophien nach (Möller, 2001).

Über die genauen Ursachen dieser Atrophien gibt es noch keine zufrieden stellenden Antworten (siehe 1. 2. 3).

In den achtziger Jahren begann man, CT-Studien auch für affektive Erkrankungen durchzuführen und verglich diese Aufnahmen mit denen von schizophrenen, schizoaffektiven und gesunden Kontrollpersonen. Die Ergebnisse fielen sehr kontrovers aus (u.a. Jacobi, 1981; Nasrallah, 1982; Rieder, 1983; Iacono, 1988; Honer, 1995).

Ein Aspekt bipolar affektiver und schizoaffektiver Störungen, der seit einigen Jahren wieder verstärkt berücksichtigt wurde, ist das Auftreten gemischter Episoden, also

von Erkrankungsphasen, die sowohl durch depressive als auch durch manische Symptome gekennzeichnet sind. Allerdings existieren noch keine systematischen Studien zur Erfassung eventueller hirmorphologischer Unterschiede zwischen gemischten und nicht-gemischten Krankheitsbildern.

Die meisten computertomografischen Studien verwendeten zur Beurteilung des Atrophiegrades die Berechnung des Ventrikel-Hirn-Quotienten (VBR-Ventricle brain ratio). 1997 veröffentlichten Smith et al. die Computerized Tomography Rating Scale for Schizophrenia (CTRSS) zur Beurteilung des Atrophiegrades von Computertomogrammen schizophrener Patienten anhand von Vergleichsfotografien differenziert nach einzelnen Hirnregionen. (Eine genaue Beschreibung dieses Instruments findet sich im Methodenteil.)

Da sich die CTRSS für die Beurteilung jeglicher Atrophie eignet, wurde die Skala in der vorliegenden Arbeit verwendet, um computertomografische Aufnahmen bei Patienten unterschiedlicher diagnostischer Gruppen miteinander zu vergleichen.

In den folgenden Abschnitten der Einleitung erfolgen die Beschreibung der untersuchten Krankheitsbilder im Einzelnen sowie eine Zusammenfassung des relevanten aktuellen Forschungsstandes zu hirmorphologischen Veränderungen bei den untersuchten Störungen.

1.1 Definition und Abgrenzung der Krankheitsbilder

Es gibt verschiedene Einteilungsmöglichkeiten der psychiatrischen Erkrankungen. Das klassische System ist die triadische Einteilung in endogene bzw. exogene Psychosen und die Variationen normalen psychischen Wesens. Diese Gliederung, welche auf der Ätiologie der Erkrankung basiert, geht auf Kraepelin zurück. Modernere und genauere Klassifikationssysteme sind das „Internationale Klassifikationssystem von Krankheiten“ (ICD-10, Dilling et al., 1994, 2000) und das „Diagnostische und statistische Manual psychischer Störungen“ der amerikanischen Psychiatervereinigung (DSM-IV, Saß et al., 1998). Im Krankenhausalltag wird vorwiegend das internationale Klassifikationssystem ICD-10 verwendet. Hierbei werden Symptome und Verlauf der Erkrankung berücksichtigt. Speziellere und genauere diagnostische Kriterien hinsichtlich der Symptome und des Verlaufes gibt das DSM-IV vor, ein nationales Klassifikationssystem der amerikanischen

Psychiatervereinigung. Aufgrund der ausführlicheren Diagnosemöglichkeiten findet dieses Instrument häufig in der Forschung Verwendung.

In den nachfolgenden Ausführungen werden alle drei Klassifikationssysteme berücksichtigt. Für einen ersten Überblick reicht die triadische Einteilung aus. Bei den genaueren Ausführungen wird sich dann auf das ICD-10 und das DSM-IV bezogen.

Die in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigten Erkrankungen lassen sich in zwei diagnostische Hauptgruppen einteilen: die affektiven und schizoaffektiven Erkrankungen (siehe auch Abb. 1). Letztere stehen hinsichtlich soziodemografischer, psychopathologischer und prognostischer Eigenschaften zwischen den affektiven Störungen und Schizophrenien (Marneros, 2000). Dies spräche für die „Kontinuumhypothese“, die besagt, dass Schizophrenien und bipolare Störungen zwei Endpunkte auf einem eindimensionalen Kontinuum darstellen und die schizoaffektiven Erkrankungen in ihrer Mitte einschließen (nähere Erläuterungen siehe 1.1.2). Einigen Autoren zufolge geht das Kontinuum über die bipolaren Erkrankungen hinaus zu den unipolaren Störungen (Lohr, 1997).



Abb. 1: Übersicht der Untergruppen affektiver und schizoaffektiver Störungen

1.1.1 Affektive Störungen

Bereits im 5. Jh. v. Chr. beschrieb Hippokrates Zustände von Melancholie und Manie. Kraepelin führte beide Begriffe 1899 als „manisch-depressives Irresein“ zusammen und grenzte es von der heute als Schizophrenie bezeichneten „Dementia praecox“ ab. Später wandelte sich die Bezeichnung zu „manisch-depressiver Erkrankung“. In jüngerer Zeit spricht man von affektiven Störungen, welche im ICD-10 unter F3 aufgeführt werden. Hierbei werden die gegenwärtigen Episoden (manisch oder depressiv) vom Langzeitverlauf (bipolar-affektive, unipolar-affektive, rezidivierende und anhaltende Störungen) unterschieden. Das DSM-IV unterteilt nach dem Langzeitverlauf bipolare und depressive affektive Störungen. Abzugrenzen sind Störungsbilder aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors oder durch eine Substanz induzierte Störungen.

Auf die Symptomatik der Depression und Manie soll hier nicht näher eingegangen werden, Einzelheiten der uni- und bipolaren bzw. gemischten und nichtgemischten Erkrankungen werden unter 1.1.3/1.1.4 erläutert.

1.1.2 Schizoaffektive Störungen

Das gleichzeitige oder nur durch wenige Tage getrennte Auftreten schizophrener und depressiver bzw. manischer Symptome in derselben Krankheitsepisode wird als schizoaffektive Störung bezeichnet. Der Begriff „schizoaffektiv“ wurde 1933 von Kasanin geprägt. Patienten, welche affektive und schizophrene Symptome in verschiedenen Episoden zeigen, werden von einigen Autoren nicht zu den schizoaffektiven Psychosen sondern zur Gruppe der Schizophrenien gerechnet (Huber, 1999, S. 337), andere Autoren zählen solche „sequentiellen“ Formen auch unter die schizoaffektiven Psychosen (Marneros, 2003).

Bis heute herrschen unterschiedliche Ansichten über die Nosologie dieser Erkrankung. Bleuler zählte sie zu den Schizophrenien, Angst zu den affektiven Störungen. Auch neuere Langzeitstudien zeigten keine eindeutigen Ergebnisse. Einige sahen Ähnlichkeiten zu den affektiven Erkrankungen andere mehr zu den Schizophrenien (Jäger et al., 2004). Nach Tsuang et al. gibt es drei verschiedene Betrachtungsweisen: Es handelt sich entweder um eine heterogene Mischung von

Störungen, um ein eigenständiges Krankheitsbild oder um ein Kontinuum zwischen Schizophrenie und affektiver Störung (Tsuang, 2000).

Im Langzeitverlauf unterscheiden einige Autoren zwei Typen der schizoaffektiven Störungen: den konkurrenten und den sequentiellen Typ (Marneros, 2003). Bei ersterem treten in einer Episode gleichzeitig schizophrene und affektive Symptome auf. Es können somit im Verlauf schizomanische, schizodepressive oder schizomanisch-schizodepressiv gemischte Episoden auftreten. Der „sequentielle Typ“ zeigt abwechselnd affektive oder schizophrene Episoden. Hinsichtlich der Häufigkeit der Episoden, des Ansprechens auf eine prophylaktische Therapie, prämorbidem Persönlichkeitsveränderungen und der Familienanamnese unterscheiden sich beide Typen aber nicht (Marneros, 2003).

Die ICD-10 subsumiert die schizoaffektiven Erkrankungen unter F2 (Schizophrenien, schizotype und wahnhaftige Störungen) und gliedert sie in schizomanische (F25.0), schizodepressive (F25.1) und gemischte (F25.2) Episoden (zu diagnostischen Kriterien siehe Tab. 1).

Nach DSM-IV handelt es sich um eine schizoaffektive Störung, wenn eine ununterbrochene Krankheitsperiode vorliegt, bei der es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einer schweren depressiven, manischen oder gemischten Episode kommt, zeitgleich mit typischen Symptomen der Schizophrenie. Zusätzlich müssen für mindestens zwei Wochen Wahnphänomene oder Halluzinationen bei gleichzeitigem Fehlen von ausgeprägten affektiven Symptomen vorliegen und das Störungsbild darf nicht auf eine Substanz oder einen medizinischen Krankheitsfaktor zurückzuführen sein.

Beim dauerhaften Auftreten von affektiven und psychotischen Symptomen muss allerdings die Diagnose einer affektiven Störung mit stimmungsinkongruenten psychotischen Merkmalen gestellt werden (Erfurth und Arolt, 2003).

Die Wahnvorstellungen bei schizoaffektiven Erkrankungen sind im Gegensatz zu Wahnvorstellungen bei affektiven Krankheiten meist stimmungsinkongruent. Es erweist sich differentialdiagnostisch jedoch in einigen Fällen als schwierig, die schizoaffektiven Erkrankungen von den affektiven Störungen mit psychotischen Symptomen anhand der Wahnvorstellungen zu trennen (Erfurth und Arolt, 2003).

Tab. 1: Diagnostische Kriterien für eine schizoaffektive Störung (Forschungskriterien nach ICD-10)

<p>G1. Die Störung erfüllt die Kriterien für eine affektive Störung vom Schweregrad mittelgradig oder schwer, wie für jede Subgruppe beschrieben.</p> <p>G2. Aus mindestens einer der unten aufgeführten Symptomgruppen müssen Symptome während des größten Teils einer Zeitspanne von mindestens zwei Wochen vorhanden sein.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen3. kommentierende oder dialogische Stimmen, die über die Patienten sprechen, oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen4. anhaltender, kulturell unangemessener und bizarrer Wahn (d.h. nicht ausschließlich Größen- oder Verfolgungswahn), sondern z.B. die Überzeugung andere Welten besucht zu haben, Wolken durch Ein- und Ausatmen kontrollieren zu können, mit Pflanzen oder Tieren ohne Sprache kommunizieren zu können etc.5. Danebenreden oder deutlich zerfahrene Sprache, oder häufiger Gebrauch von Neologismen6. intermittierendes, aber häufiges Auftreten einiger katatoner Symptome, wie Haltungstereotypien, wächserne Biegsamkeit und Negativismus <p>G3. Die Kriterien G1. und G2. müssen während derselben Störungsepisode und wenigstens für einige Zeit gleichzeitig erfüllt sein. Das klinische Bild muss durch Symptome beider Kriterien, G1. und G2., geprägt sein.</p> <p>G4. Die Störung ist nicht durch eine organische Krankheit des Gehirns oder durch psychotrope Substanzen bedingt.</p>
--

Familienstudien bei schizoaffektiv Erkrankten sprechen am ehesten für eine genetische Heterogenität der Erkrankung. Es konnten erhöhte Raten für Schizophrenie und affektive Störungen bei Verwandten von schizoaffektiven Patienten festgestellt werden (Tsuang, 2000).

Die Langzeitprognose ist im Allgemeinen besser als die der Schizophrenie und schlechter als der affektiven Störungen. Schizoaffektive Patienten neigen zu häufigen rezidivierenden Krankheitsphasen. Diese sind jedoch im Gegensatz zur Schizophrenie kürzer und besser abgrenzbar. Zudem erfolgt seltener eine Chronifizierung der Erkrankung.

Hinsichtlich der Suizidrate zeigten Angst et al. (1990) in einer Studie eine ähnlich hohe Rate für affektiv und schizoaffektiv Erkrankte.

Die schizoaffektiven Erkrankungen können genauso wie die rein affektiven Erkrankungen in unipolare und bipolare Verläufe eingeteilt werden. Es findet sich auch eine gleich hohe Rate (ca. 20%) an gemischten Verlaufsformen. Patienten mit

schizoauffektiv-gemischten Episoden erkranken allerdings früher und sind schwerer beeinträchtigt als Patienten mit affektiv-gemischten Episoden (Marneros, 2003).

Der Verlauf der schizoauffektiven Erkrankungen ist dem Verlauf der rein affektiven Erkrankungen sehr ähnlich. Einige Patienten zeigen jedoch mehr schizophrene Symptome (schizodominanter Typ) und weisen eine erhöhte Inzidenz für schizophrene Erkrankungen in der Familie auf (Marneros, 2003).

Wie oben erwähnt deutet vieles darauf hin, dass letzten Endes die schizoauffektiven Erkrankungen zwischen den Schizophrenien und affektiven Störungen stehen.

1.1.3 Unipolare und bipolare Verlaufsformen

Die Bezeichnungen „unipolar“ und „bipolar“ wurden durch Kleist in die Psychiatrie eingeführt, da sich das Kraepelinsche Modell als nicht mehr ausreichend erwiesen hatte (Kleist, 1953). Kraepelin war der Auffassung, dass sich im Querschnitt die beiden Gruppen anhand von psychopathologischen Merkmalen nicht unterscheiden lassen und fasste beide in einer großen Gruppe zusammen. Die heutige Auffassung der Eigenständigkeit sowohl der bipolaren wie der unipolaren Erkrankungen kam unter anderem durch die Forschungsergebnisse von Leonhard (1957), Angst (1966) und Perris (1966) zustande.

Als unipolar werden Erkrankungen definiert, die im Langzeitverlauf nur depressive Phasen ohne manische Symptome aufweisen. Das Auftreten ausschließlich manischer Phasen ist nach Langzeitstudien sehr selten, die Prävalenz der unipolaren Manie beträgt maximal 6% (Marneros, 2000). Die meisten Patienten zeigen im Verlauf depressive oder subdepressive Symptome (Huber, 1998; Marneros, 2000). Deswegen wurde der Begriff „unipolar“ zunehmend durch den Begriff „depressiv“ ersetzt und so wird z.B. in der ICD-10 nur die Depressive Störung und keine unipolare Störung aufgeführt. Demzufolge weisen affektiv unipolar Erkrankte nur depressive Symptome, schizoauffektiv unipolar Erkrankte nur schizodepressive, depressive und schizophrene Krankheitsepisoden auf ohne jemals manische Symptome zu entwickeln.

Die depressive Symptomatik kann dabei sehr variabel auftreten, u.a. als Melancholie, psychotische, wahnhaft, katatone Depression oder als Minor Depression. Letztere ist in der ICD-10 als „leichte depressive Episode“ unter F32.0 verschlüsselt. Auch die Dysthymia zählt zum Spektrum der depressiven Erkrankungen. Dabei handelt es

sich um eine chronische depressive Verstimmung leichteren Grades, die mindestens zwei Jahre kontinuierlich andauert.

Der Begriff „bipolar“ bezeichnet Störungen, die durch das wiederholte Auftreten von (hypo-) manischen und depressiven Episoden charakterisiert sind.

In der ICD-10 wird die bipolare Störung nach Episode (manisch, hypomanisch, depressiv, gemischt, remittiert), Verlauf und Schweregrad beurteilt. Das DSM-IV differenziert zwischen Bipolar I, Bipolar II und der zyklischen Störung. Letztere ist in der ICD-10 unter den anhaltend affektiven Störungen subgruppiert. Bipolar I Erkrankte zeigen das Vollbild von manischen und depressiven Symptomen. Bipolar II Erkrankte hingegen leiden an rezidivierenden depressiven und nur hypomanischen Episoden. Die zyklische Störung ist eine über mindestens zwei Jahre andauernde affektive Störung mit häufigem Wechsel zwischen subdepressiven und hypomanischen Phasen. Sie nimmt eine Mittelstellung zwischen der schweren bipolaren Störungen und den Temperaments- bzw. Persönlichkeitsauffälligkeiten ein (Erfurth und Arolt, 2003).

In der Praxis zeigt sich, dass viele unipolar Diagnostizierte sich im Langzeitverlauf als Bipolar-II-Erkrankung herausstellten, da vor allem die hypomanischen Phasen nur durch eine genaue Anamnese zu diagnostizieren sind. Das Problem ist jedoch nicht die falsche Kategorisierung, sondern die daraus folgenden therapeutischen Konsequenzen (Vetter, 2004).

In den letzten Jahren beschäftigte sich u.a. die Arbeitsgruppe um Akiskal mit den verschiedenen Erscheinungsformen der bipolar affektiven Störungen. Der Begriff umfasst hier ein weiteres Spektrum der bipolaren Erkrankungen, in dem noch die Bipolar-III-Erkrankungen (depressive Erkrankungen die unter antidepressiver Therapie Hypomanien entwickeln), die Rapid-Cycling-Formen und die Mischzustände hinzugezählt werden. Rapid-Cycling-Formen weisen mindestens vier Episoden einer Depression, Manie oder Hypomanie innerhalb eines Jahres auf (Mischzustände siehe 1.1.4).

Die bipolar schizoaffectiven Erkrankungen ähneln im klinischen Bild den bipolar affektiven Erkrankungen. So wechseln sich schizophrene, manische, depressive, schizomanische und schizodepressive bzw. schizomanisch-depressiv gemischte Episoden ab (Marneros, 2000).

Klinische Unterschiede von uni- und bipolaren affektiv und schizoaffectiv Erkrankten bestehen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, des Ersterkrankungsalters und der

Episodenanzahl. So findet sich bei den unipolar Erkrankten ein größerer Frauenanteil, bei den Bipolaren ist keine geschlechtsspezifische Dominanz erkennbar (Marneros, 2004). Die bipolaren Erkrankungen manifestieren sich zudem im Mittel früher (25-30 Jahre) als die unipolaren (30-40 Jahre für affektive, 30-33 für schizoaffektive Erkrankungen) und weisen eine höhere Episodenanzahl auf (im Mittel 9 vs. 4 Episoden; Huber, 1999).

Aus Einzelstudien zu affektiven Erkrankungen scheint ablesbar, dass die Stimmungsschwankungen innerhalb einer Episode und die psychomotorische Retardierung bei bipolaren Formen größer sind, unipolare Formen leiden hingegen unter stärkeren physischen Beschwerden. Weiterhin variieren sowohl die depressiven als auch die manischen Symptome von Episode zu Episode bei Bipolaren sehr stark, unipolare depressive Episoden weisen gleich ablaufende Muster auf (Goodwin und Jamison, 1990). Diese Erkenntnisse sind in der derzeitigen Diskussion jedoch nicht unumstritten. So stellte u.a. Marneros fest, dass sich die depressiven Episoden von uni- und bipolaren Erkrankungen hinsichtlich ihres klinischen Erscheinungsbildes nicht unterscheiden (Marneros, 2000).

1.1.4 Gemischte Zustände

Die gemischten Zustände sowohl der affektiven wie auch der schizoaffektiven Erkrankungen fallen in das Spektrum der bipolaren Störungen. Eine gemischte Episode ist durch das gleichzeitige Vorhandensein oder das rasche Abwechseln von manischen und depressiven Symptomen gekennzeichnet (Marneros, 2000).

Das Auftreten von Mischzuständen ist seit langem bekannt. Heinroth erstellte im Jahre 1818 die erste systematische Beschreibung, weiterentwickelt wurde das Modell von Weygandt und Kraepelin. Seit Beginn des 20. Jahrhunderts begann man die Erforschung von Mischzuständen zu vernachlässigen. Das erhöhte Forschungsinteresse setzte erst in den 1970er Jahren ein (Marneros, 2004). Noch im ICD-9 wurden die Mischzustände mangelhaft beschrieben und abgegrenzt, was eine Ursache für die verminderte Erfassung und Untersuchung dieses Krankheitsbildes sein könnte (Erfurth und Arolt, 2003).

Die ICD-10 kennzeichnet eine gemischt affektive Episode „durch eine Mischung oder einen raschen Wechsel (im Allgemeinen innerhalb weniger Stunden) von hypomanischen, manischen und depressiven Symptomen. Manische und depressive

Symptome müssen gleichermaßen die meiste Zeit während einer Periode von wenigstens zwei Wochen vorhanden sein.“ (ICD-10 Forschungskriterien, Dilling et al., 1994)

Gemischte Zustände können beim Übergang von manischen in depressive Phasen auftreten. Ob sie als eigenständige Episode neben der Manie und der Depression vorkommen, wird noch kontrovers diskutiert (McElroy, 2000; Benazzi, 2004).

Zu den anzuwendenden diagnostischen Kriterien für gemischte Zustände existieren unterschiedliche Auffassungen. Je nach Verfahren liegt der Anteil der gemischten an den gesamt bipolar Erkrankten zwischen 5 und 70 Prozent. Es muss jedoch betont werden, dass die gemischten Episoden weniger häufig als depressive oder manische Episoden auftreten und die erste Krankheitsphase nur selten mit einer gemischten Episode beginnt (Marneros et al., 2004). Die hier untersuchten Patienten wurden nach der ICD-10 diagnostiziert, welche sehr enge Diagnosekriterien vorgibt (Auftreten von fünf depressiven Symptomen während einer manischen Phase). Im Gegensatz dazu sind z.B. die Cincinnati- oder Pisa-Kriterien (aktuelle diagnostische Forschungskriterien für die gemischten bipolaren Episoden) weiter gefasst.

In der Halle Bipolarity Longitudinal Study (HABILOS, Studie aus der die Patienten für diese Arbeit rekrutiert und nach ICD-10 diagnostiziert wurden) war bei 25% aller bipolar affektiv Erkrankten mindestens eine gemischte Episode nachweisbar (Marneros et al., 2004).

Im klinischen Bild lassen sich zwei Fälle unterscheiden:

1. Manische Symptome mischen sich in die Depression → es entsteht das Bild einer agitierten Depression mit Redezwang, Ideenflucht usw.
2. Depressive Symptome mischen sich in die Manie → gemischt Erkrankte zeigen stärkere Affektlabilität, Angstgefühle und eine erhöhte Suizidalität im Vergleich zu rein manischen Episoden auf (McElroy, 2000).

Bei beiden Fällen liegen häufig psychotische Symptome vor, aber im Gegensatz zu den nichtgemischten Formen sind sie hier eher stimmungsinkongruent (McElroy, 2000). Als Differentialdiagnose müssen vor allem die Borderline-Störung oder eine agitierte Depression in Betracht gezogen werden, wobei noch fraglich ist, ob die agitierte Depression nicht zu den Mischzuständen selbst gehört (Akiskal und Benazzi, 2004).

Als „gemischt schizoaffektive Störung“ werden in der ICD-10 Krankheiten bezeichnet die schizophrene Symptome gemeinsam mit Symptomen einer gemischt affektiven

Störung aufweisen. Die Erkrankten zeigen entweder in einer einzigen Episode den Wechsel von Manie, Depression und Schizophrenie oder den Wechsel von schizophrenen mit manisch-depressiv gemischten Episoden. In der HABILOS zeigten 32% aller schizoaffektiv Erkrankten mindestens eine gemischte Episode.

Nach einigen Autoren haben die gemischten Formen eine schlechtere Prognose als die nichtgemischten Verlaufsformen. Im Vergleich zu nichtgemischten weisen die gemischt Erkrankten ein höheres Suizidrisiko und ein schlechteres Ansprechen auf die Lithiumtherapie auf (McElroy, 1992). Zudem scheinen mehr Frauen, zumindest bei den affektiven Erkrankungen Mischzustände aufzuweisen (Akiskal, Benazzi, Marneros et al., 2004). In der HABILOS zeigte sich, dass Patienten mit Mischzuständen häufiger als Patienten ohne gemischte Episoden und eher als der Durchschnitt eine Erwerbsunfähigkeitsrente bezogen (Marneros et al., 2004). Dies könnte einen Indikator für eine schlechtere Langzeitprognose sein.

Die vorliegende Untersuchung befasst sich u.a. mit der Frage, ob aufgrund der unterschiedlichen Verläufe zwischen gemischten und nichtgemischten bipolaren Störungen hirnmorphologische Unterschiede nachweisbar sind.

1.2 Hirnmorphologische Veränderungen

1.2.1 Atrophische Veränderungen

Es existieren seit dem 18. Jahrhundert Autopsieberichte über ventrikuläre Vergrößerungen bei psychotischen Patienten (Heinz und Weinberger, 2000).

Schon vor fast 50 Jahren wurden bei schizophrenen Patienten mittels Pneumoenzephalografie kortikale und ventrikuläre Atrophien festgestellt (Huber, 1957; Haug, 1962). Die Ergebnisse waren jedoch nicht unumstritten hinsichtlich der Patientenauswahl und eventuell nur dargestellter Artefakte (Rieder, 1983). Mit der Einführung der kranialen Computertomografie war es möglich, eine große Anzahl an Patienten routinemäßig zu untersuchen. Neben den schizophrenen begann man nun auch nichtschizophrene psychiatrische Erkrankungen mit dieser Methode zu erforschen.

Da die affektiven Störungen wie die Schizophrenien zu den endogenen Psychosen zählen, erhoffte man sich, eventuelle typische Hirnveränderungen für diese

Erkrankungen zu finden. Außerdem hatte man beobachtet, dass bestimmte Hirnerkrankungen (Tumore, Schlaganfälle, Verletzungen) manisches oder depressives Verhalten nach sich zogen. Dabei schloss man bei linken Frontalhirnatrophien eher auf Depressionen und bei rechtsseitigen fronto-temporalen Atrophien auf Manien, wobei man heute diese Einteilung als zu einfach ansieht (Kujawa und Nemeroff, 2000) und ihr teilweise auch widerspricht (siehe Carson, 2000).

In den 80er Jahren erfolgte eine Reihe von Studien zur Untersuchung von Hirnveränderungen bei affektiven Störungen, in denen die Ergebnisse sehr unterschiedlich ausfielen. Meistens wurde über Ventrikelvergrößerungen oder kortikale Atrophien berichtet. Als Maß für die Ventrikelgröße berechnete man am häufigsten den Ventrikel-Hirn-Quotienten (VBR-ventricle brain ratio). Dabei wird in der Schicht mit den größten Seitenventrikeln der prozentuale Anteil der Ventrikel an der Gesamthirngröße festgestellt (Marneros, 1999).

Die Kontrollgruppen der Studien bestanden zum größten Teil aus gesunden Probanden, medizinischen Kontrollen (Kopfschmerzpatienten, Patienten mit neurologischen Erkrankungen) oder schizophrenen Patienten (Bearden, 2001).

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der vergleichenden Studien zu Ventrikelvergrößerungen und kortikaler Atrophie bei affektiven, schizoaffektiven, schizophrenen Patienten sowie Kontrollen.

Beim Vergleich der Ventrikelgröße zwischen affektiv Erkrankten und einer medizinischen Kontrollgruppe berichteten einige Studien über vergrößerte Ventrikel (Pearlson und Veroff, 1981; Nasrallah, 1982; Dolan, 1985; Dewan, 1988) und andere nicht (Weinberger, 1982; Metaanalyse Elkis, 1995). Über eine größere kortikale Atrophie bei affektiv Erkrankten berichtete nur die Studie von Dolan (1986). Signifikant vergrößerte Ventrikel bei schizophrenen Patienten und nicht bei affektiv Erkrankten im Vergleich zu Kontrollen wiesen Weinberger (1982) und Iacono (1988) nach. Die meisten Studien zeigten jedoch keinen Unterschied in der kortikalen Atrophie und Ventrikelvergrößerung beim Vergleich schizophrener und affektiver Patienten (Rieder, 1983; Gewirtz, 1994; Honer, 1995; Elkis, 1995; Bearden, 2001).

Bei einer Gegenüberstellung von affektiv und schizoaffektiv Erkrankten wurden in bisherigen Studien keine Differenzen sowohl in der kortikalen als auch in der ventrikulären Atrophie festgestellt (Rieder, 1983; Gewirtz, 1994; Honer, 1995).

Tab.2: Zusammenfassung der CT-Studien mit Vergleichen der Ventrikelerweiterung und kortikalen Atrophie zwischen affektiven, schizoaffektiven Erkrankungen und Kontrollen

Studie	Ergebnis
medizin. Kontrollen/Gesunde vs. affektiv Erkrankte	
Jacobi (1981)	Untergruppe von affektiv Erkrankten erweiterte Ventrikel, diese wiesen beim Follow-up eine höhere Mortalität auf
Pearlson und Veroff (1981)	affektive Pat. größere Ventrikel
Weinberger (1982)	schizophrene Pat. größere Ventrikel als Kontrollen aber nicht affektiv Erkrankte
Nasrallah (1982)	manische Pat. größere Ventrikel
Dolan (1985/ 1986)	depressive Pat. größere kortikale Atrophie und Ventrikel
Schlegel und Kretzschmar (1987)	vergrößerte 3. Ventrikel bei affektiven Pat., kein Unterschied in Seitenventrikeln
Dewan (1988)	kein Unterschied in zerebraler Asymmetrie und kortikaler Atrophie aber affektiv Erkrankte größere 3.Ventrikel
affektiv Erkrankte vs. schizophrene Patienten	
Weinberger (1982)	schizophrene Pat. größere Ventrikel als affektiv Erkrankte
Nasrallah (1982)	kein Unterschied in kortikaler Atrophie
Rieder (1983)	kein Unterschied hinsichtl. Ventrikelerw., kortikaler Atrophie
Iacono (1988)	schizophrene Pat. größere Ventrikel als Kontrollen, bei affektiver Gruppe nur unipolare Pat. größere 3.Ventrikel als Kontrollen
Vita (1988)	Ventrikelvergrößerung bei bipolaren Pat. progredienter als bei schizophrenen Pat.
Woods (1990)	Trend für progredientere Ventrikelvergrößerung bei schizophrenen Pat. gegenüber bipolaren Pat., aber nicht-signifikant
Andreasen (1990)	männliche bipolare Pat. größere Ventrikel
Gewirtz (1994), Honer (1995)	kein Unterschied in kortikaler Atrophie
Elkis (1995)	schizophrene Pat. größere Ventrikel
affektiv Erkrankte vs. schizoaffektiv Erkrankte	
Rieder (1983)	kein Unterschied in ventrik. und kortikaler Atrophie
Dewan (1988)	kein Unterschied in ventrikulärer Atrophie
Gewirtz (1994), Honer (1995)	kein Unterschied in kortikaler Atrophie
unipolar Erkrankte vs. bipolar Erkrankte	
Iacono (1983)	Unipolare Pat. größere 3.Ventrikel als medizin. Kontrollen, bipolare Pat. kein Unterschied zu Kontrollen
Schlegel und Kretzschmar (1987)	kein Unterschied hinsichtl. Ventrikelgröße
Andreasen (1990)	männl. bipolare Pat. größere Ventrikel als unipolare und schizophrene Pat.

Die Studien zu Unterschieden bei uni- und bipolaren Patienten gehen in ihren Ergebnissen auseinander. Iacono (1983) beschrieb größere dritte Ventrikel bei unipolaren, nicht jedoch bei bipolaren Patienten im Vergleich zu medizinischen Kontrollen. Andreasen (1990) sah bei männlichen bipolaren Patienten größere Ventrikel im Gegensatz zu unipolaren Patienten oder Schizophrenen. Schlegel und

Kretzschmar (1987) konnten keine Unterschiede in der Ventrikelgröße feststellen (Bearden, 2001).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei affektiv Erkrankten recht häufig von ventrikulären und in geringerem Maße von kortikalen Atrophien berichtet wurde und die Ergebnisse sehr kontrovers ausfielen. Die Ursachen für derartige Atrophien sind noch unbekannt.

1.2.2 Veränderungen in der Hirnasymmetrie

Die funktionelle sowie strukturelle Asymmetrie des Gehirns bei Gesunden ist schon zum Geburtszeitpunkt ausgebildet (Bilder, 1999). So zeigen Studien, dass der rechte Frontallappen größer als der linke und der linke Okzipitallappen größer als der rechte ist (Chapple, 2004). Bei der Mehrzahl der Menschen ist das Planum temporale links größer als rechts (Kandel, 1996) und die Sylvische Fissur links länger und mehr horizontal ausgeprägt als rechts (Kertesz, 1994).

Die Untersuchungen zur zerebralen Asymmetrie bei Psychosen begannen in den 70er Jahren. Neben den unter 1.2.1 beschriebenen Beobachtungen fand Flor-Henry bei Patienten mit psychomotorischen Epilepsien einen Zusammenhang zwischen Symptomatik und betroffener Hemisphäre, nämlich mehr schizophrene Störungen bei linksseitigen und mehr emotionale Störungen bei rechtseitigen Veränderungen (Lohr und Caligiuri, 1997).

Eine andere Studie verglich die motorischen Aktivitäten durch Messen der Instabilität der Nachlasskraft der Hand von Schizophrenen, affektiv und schizoaffektiv Erkrankten und einer gesunden Kontrollgruppe. Es fand sich eine größere Instabilität der rechten Hand und damit eine vor allem linksseitige Hemisphärenstörung bei Patienten mit Schizophrenie. Patienten mit affektiven Störungen zeigten eine größere Instabilität der linken Hand und somit wiederum eine eher rechtsseitige Hemisphärenstörung. Die schizoaffektiv Erkrankten ließen keinen Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe erkennen (Lohr und Caligiuri, 1997).

Einige Studien wiesen eine verminderte Asymmetrie des Planum temporale und der Sylvischen Fissur bei schizophrenen Patienten nach (Metaanalyse Sommer, 2001). Untersuchungen bei schizoaffektiven Erkrankungen sind vergleichsweise selten, aber Reite et al. (1999) fanden Hinweise auf umgekehrte Asymmetrien in somatosensorischen Hirngebieten.

Strukturell fand man bei affektiven Störungen Abweichungen von der normalen asymmetrischen Volumenverteilung. Dabei nahmen diese Patienten hinsichtlich des Abweichungsgrades eine Mittelstellung zwischen Schizophrenen und Gesunden ein (Bilder, 1999). Funktionelle Untersuchungen zeigten bei depressiven Patienten links eine geringere Aktivität als rechts, bei manischen Patienten verhielt es sich umgekehrt (Garcia-Toro, 2001). Eine andere Studie konnte die linksseitige Hypoaktivität nur bei Patienten mit der Diagnose einer Major Depression, nicht jedoch bei Patienten mit einer Minor Depression feststellen (Kumar, 2000).

Die Ursache für die veränderte Asymmetrie des Gehirns ist noch nicht vollständig geklärt. Die strukturellen Veränderungen könnten auf eine Störung in neuroentwicklungsgeschichtlichen Prozessen zurückzuführen sein (Bilder, 1999), die funktionellen Störungen u.a. auf die unterschiedliche Bereitstellung von Monoaminen (Garcia-Toro, 2001).

In der vorliegenden Untersuchung soll daher auch nach diagnosespezifischen Unterschieden bei zerebralen Asymmetrien gesucht werden.

1.3 Mögliche Einflussvariablen auf die Diagnose und Hirnmorphologie

Verschiedene Parameter haben einen negativen Einfluss auf die Prognose affektiver und schizoaffektiver Erkrankungen, wie zum Beispiel eine Komorbidität mit Alkoholmissbrauch, frühes Ersterkrankungsalter, Auftreten derselben Erkrankung bei Verwandten und häufige Krankheitsepisoden.

Die Lebenszeitprävalenz bei allen psychotischen Störungen für einen komorbiden Substanzmissbrauch liegt zwischen 40-60% (Kavanagh, 2004). Patienten mit Alkoholmissbrauch zeigen ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko für eine unipolare Depression. Beide Faktoren zusammen verschlechtern die Prognose erheblich (Marneros, 2004). Patienten mit Alkoholmissbrauch zeigen zudem allgemein stärkere atrophische Veränderungen im Gehirn (Gleixner und Müller, 2001). Dieses Problem wollten wir in der vorliegenden Arbeit mit einbeziehen, um herauszufinden, wie stark der Alkoholmissbrauch zusätzlich zur Diagnose die Hirnatrophie beeinflusst.

Patienten mit bipolar affektiven Störungen erkranken durchschnittlich mit 25-30 Jahren zum ersten Mal, Patienten mit unipolarer Form etwas später mit 30-40 Jahren. Die bipolar schizoaffektive Erkrankung manifestiert sich zwischen 25 und 30 Jahren und die unipolar schizoaffektive Erkrankung zwischen 30 und 33 Jahren. Bei

den schizoaffektiven Störungen gibt es einen deutlichen Geschlechtseinfluss, das heißt Frauen erkranken später als Männer (Angst, 1986). Einige Studien fanden bei Patienten mit Altersdepression (Ersterkrankungsalter > 60 Jahre) einseitig kleinere Frontallappenvolumina (u.a. Coffey et al., 1993; Kumar et al., 1998; Almeida, 2003). Bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn zeigte sich keine verstärkte Atrophie (Almeida, 2003). Die Studienanzahl zu diesem Thema ist jedoch sehr begrenzt.

Wir untersuchten in unserer Arbeit, ob das Ersterkrankungsalter der Patienten einen Einfluss auf die Größe der Hirnatrophie hat, unabhängig vom Alter zur CT-Aufnahme.

In zahlreichen Studien wurde beobachtet, dass Verwandte von Patienten mit bipolar affektiven Erkrankungen ein höheres Risiko für dieselbe Erkrankung und für depressive Störungen aufweisen als die Allgemeinbevölkerung (Marneros, 2004). Bei Verwandten von Patienten mit depressiven Störungen kommt es ebenfalls häufiger zu einer Depression. Es findet sich aber nur ein minimal erhöhtes Risiko für bipolare Erkrankungen (Faraone, 2003). Verwandte von Patienten mit schizoaffektiven Störungen zeigen ein gehäuftes familiäres Vorkommen von affektiven Störungen (vor allem von depressiven Störungen) und von Schizophrenien (Marneros, 2004).

Auch wenn man sich einig ist, dass die Vererbung affektiver Erkrankungen multifaktoriell bedingt ist, gibt es bestimmte Prädispositionsfaktoren. Das Risiko für das Auftreten einer affektiven Erkrankung steigt mit der Anzahl der bereits erkrankten Personen in der Familie. Patienten mit frühem Ersterkrankungsalter zeigen ein gehäuftes Auftreten von affektiven Störungen in der Verwandtschaft (Marneros, 2004).

Wir fragten uns in dieser Arbeit unter anderem, ob es einen Zusammenhang zwischen dem gehäuften familiären Vorkommen dieser Erkrankungen und der Hirnmorphologie gibt.

Eine genaue Angabe über die durchschnittliche Anzahl von Krankheitsepisoden in den einzelnen diagnostischen Gruppen ist schwierig, da sie wesentlich von der bisher erfolgten Therapie und Prophylaxe abhängt. In der Regel zeigt sich ein polyphasischer Verlauf mit mehr als drei Episoden über einen längeren Zeitraum. Bei den bipolaren Verlaufsformen treten dabei mehr Episoden als bei den unipolaren Verlaufsformen auf (Marneros, 2004). Je häufiger ein Patient erkrankt, desto schlechter ist dementsprechend seine Prognose.

Wir stellten uns die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Hirnatrophie und der Episodenanzahl besteht.

2. Fragestellung der Arbeit

Unter Berücksichtigung des in der Einleitung dargestellten aktuellen Forschungsstandes lassen sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen formulieren:

1. Ist die gewählte Methode (visuelle Auswertung zerebraler Computertomographien anhand von Vergleichsfotografien mit der „Computerized Tomography Rating Scale for Schizophrenia“) ausreichend reliabel?
2. Bestehen zwischen den diagnostizierten unipolar affektiven, bipolar affektiven und schizoaffektiven Störungen hirmorphologische Unterschiede, die computertomografisch fassbar sind bzw. gibt es einen Zusammenhang zwischen Symptomatik und Hirnanatomie?
3. Kann man mit den Mitteln der Computertomografie anatomisch-makroskopische Korrelate zum ungünstigeren Langzeitverlauf der Patienten mit gemischten im Vergleich zu den Patienten mit nichtgemischten Episoden finden?
4. Gibt es bei den untersuchten Störungsbildern Anzeichen für nichtphysiologische Asymmetrien?
5. Gibt es Zusammenhänge zwischen verschiedenen klinisch-diagnostischen Variablen (Substanzabusus, Ersterkrankungsalter, Auftreten dieser Störungen in der Verwandtschaft, Anzahl bisheriger Episoden) und dem Atrophiegrad?

3. Material und Methodik

3.1 Patientenauswahl

Die in dieser Arbeit untersuchten 82 Patienten wurden im Rahmen von zwei groß angelegten Studien der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg rekrutiert.

Die 63 Patienten mit bipolaren Störungen entstammen einer Gruppe von 195 Patienten, die an der „Halle Bipolarity Longitudinal Study“ (HABILOS) teilnahmen. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, welchen Einfluss das Auftreten einer gemischten Symptomatik auf die klinische Symptomatik und den Langzeitverlauf besitzt.

In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.1993 und 31.12.2000 stationär oder teilstationär wegen einer bipolaren Erkrankung an der Martin-Luther-Universität in Halle behandelt wurden. Die Aufnahme in die Studie erfolgte unabhängig von Alter, Geschlecht, Ersterkrankungsalter, Anzahl und Frequenz der bisherigen Krankheitsepisoden.

Die Erfassung der depressiven und manischen Symptome erfolgte durch die Cornell Dysthymia Rating Scale (CDRS; Mason et al., 1993) und die Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRMAS; Bech et al., 1979).

Als Einschlusskriterien für die HABILOS galten ein Wert bei der CDRS größer als 26 und ein Wert größer als sechs bei der BRMAS.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Intelligenzminderung bei Werten im Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B, Lehrl et al., 1995) kleiner 80, sowie Patienten mit einer Demenz, die im Mini Mental State Examination Test (MMST; Folstein et al., 1983) mit einem Wert kleiner 26 abschnitten.

Insgesamt wurden 195 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Diagnosestellung der Patienten erfolgte unter Anwendung der ICD-10 Kriterien und unter kontinuierlicher Kontrolle durch Prof. Marneros.

Die Studie wurde von der Deutschen Forschungsgesellschaft gefördert.

Die untersuchten unipolar Erkrankten (19 Patienten) entstammen dem „Affektivitätsprojekt“ der Psychiatrischen Klinik der Universität. Ziel dieser Studie war es, unabhängig von der Aufnahme- und Entlassungsdiagnose ein breites Spektrum von Patienten mit affektiven Syndromen einzuschließen. Zwischen März 1999 und November 2000 untersuchte man alle ambulanten und stationären Patienten mittels der CDRS und BRMAS. Die Kriterien für die Aufnahme in die Studie waren dieselben wie für die HABILOS (CDRS-Wert >26 und BRMAS >6). Ausschlusskriterien waren ebenfalls eine Intelligenzminderung, das dementielle Syndrom sowie affektive Störungen infolge einer organischen Erkrankung. Die Datenerfassung erfolgte durch ärztliche wissenschaftliche Mitarbeiter. 117 Patienten mit der Diagnose einer Major Depression oder dysthymen Störung nach DSM-IV erfüllten die Einschlusskriterien. Es wurden nur affektiv unipolar Erkrankte in der Studie eingeschlossen.

Die Auswahl der in dieser Arbeit untersuchten Gruppe aus den beiden Studien erfolgte abhängig vom Vorhandensein einer cranialen Computertomographie (CT). Obwohl eine craniale CT-Aufnahme zur Routinediagnostik gehört, lag nicht bei allen Patienten ein CT vor. Insbesondere Patienten, welche sich zum wiederholten Male in

Behandlung befanden und bei denen eine hirnorganische Ursache bereits an anderen Kliniken ausgeschlossen wurde, erhielten keine erneute CT-Aufnahme. Bei Vorliegen einer Kontraindikation für ein CT (z.B. Schwangerschaft) wurde ein MRT durchgeführt.

Somit wurden insgesamt 82 Patienten in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen:

- 16 (19,5%) bipolar schizoaffektiv
- 18 (22,0%) bipolar schizoaffektiv gemischt
- 17 (20,7%) bipolar affektiv
- 12 (14,6%) bipolar affektiv gemischt und
- 19 (23,2%) unipolar Erkrankte.

3.2 Datenerfassung

Bei allen Patienten mit affektiven oder psychotischen Störungen wird stationär bei Neuaufnahme eine Routine CT-Untersuchung des Kopfes durchgeführt, um organische Ursachen für die Erkrankung auszuschließen. Die cerebrale Bildgebung erfolgte in der Klinik für diagnostische Radiologie der Universität. Diese Computertomografien sind im Zentralarchiv der Universitätsklinik aufbewahrt und wurden in der vorliegenden Untersuchung ausgewertet.

Die klinischen und anamnestischen Daten entstammen einer systematischen Auswertung der stationären Patientenakten, welche im Rahmen der HABILOS durchgeführt wurde.

3.3 Kraniale Computertomografie

Die Computertomografie ist ein röntgendiagnostisches Verfahren, welche Schnittbilder erzeugt, die senkrecht zur Körperlängsachse liegen. Dabei kreisen eine Röntgenröhre, die durch ein Blendensystem gebündelte Röntgenstrahlen abgibt, und ein Detektor um den Patienten. Die Röntgenstrahlen werden durch den Körper des Patienten absorbiert und je nach Dichte des durchdrungenen Gewebes abgeschwächt. Die Schwächung der Strahlung wird durch den gegenüberliegenden Detektor registriert und durch einen Computer gemessen. Der Computer rekonstruiert die Schwächungswerte zusammen mit der räumlichen Verteilung und

gibt sie auf dem Monitor als Graustufen an. Die durchschnittliche Schwächung lässt sich auf einer willkürlichen Skala als Hounsfield- Einheiten (HE) angeben. Fixpunkt ist die Strahlenschwächung von Wasser mit 0 HE. Nach unten wird sie durch Werte von -1000 für Luft und nach oben durch Werte bis + 30000 für Knochen begrenzt. Da das menschliche Auge nur 15 bis 20 Graustufen unterscheiden kann, wird die Fenstertechnik angewendet, wobei unterschiedliche Gewebe mit eingeschränkten Graustufen betrachtet werden. Bei der Beurteilung des Hirngewebes wird ein Weichteilfenster mit einer Fensterlage von +35 bis 40 HE und einer Fensterbreite von 100 bis 150 HE verwendet. Die Schichten sind dabei parallel zur Orbitomeatalebene angeordnet. Die Schichtdicke betrug an der Schädelbasis fünf und im Großhirnbereich acht Millimeter (Kauffmann et al., 1996; Pschyrembel, 1994).

Die hier ausgewerteten kranialen CTs sind mit zwei verschiedenen Geräten angefertigt, da der Zeitraum der CT-Aufnahmen sich über mehrere Jahre erstreckte. Aufnahmen vor 1994 erfolgten mit dem Siemens Somatom Scanner, nachfolgend mit dem Siemens Somatom Plus Scanner. Außer bei Beurteilung der basalen Hirnregionen wird die Auswertung mittels des angewendeten Verfahrens (CTRSS) nur wenig durch verschiedene Scanmethoden beeinflusst. Die minimale Beeinflussung der Beurteilung der basalen Hirnstrukturen kann jedoch durch die Wahl einer geringeren Schichtdicke (4 oder 5 mm) ausgeglichen werden (Smith et al.; 1997).

Alle ausgewerteten CT- Aufnahmen sind Nativaufnahmen ohne Kontrastmittel.

Vor der Bewertung wurden durch einen Radiologen alle CT Aufnahmen befundet. Er schloss grob pathologische Veränderungen (z. B. Hirninfarkte, Tumoren etc.) aus.

3.4 Auswertung der Bilder

Die Bilder wurden anhand der Computerized Tomography Rating Scale for Schizophrenia (CTRSS) ausgewertet. Dieses Instrument wurde 1997 von Smith et al. entwickelt, basierend auf einer Studie mit Demenzpatienten (Le May et al., 1986; Davis et al., 1992). Die CTRSS erlaubt bei craniellen Computertomogrammen, die unter klinischen Standardbedingungen angefertigt wurden, die Erfassung des Atrophiegrades differenziert nach Hirnregionen (Sulci und Ventrikel) und Hemisphärenseite. Obwohl die Skala primär für Patienten mit Schizophrenie entwickelt wurde, ist sie auch für andere Erkrankungen anwendbar. Die Skala eignet

sich für die Erfassung von globaler und regionaler Atrophie, jedoch nicht zur Erfassung von andersartigen pathologischen Befunden, z.B. parenchymatöser Läsionen.

Mit der CTRSS werden anhand von Vergleichsdarstellungen die Sylvische Fissur, die Sulci von Temporal-, Frontal- und Parietallappen, dritter Ventrikel, Vorder- und Hinterhörner des Seitenventrikels sowie der Seitenventrikel selbst beurteilt.

Dabei wird den vorgegebenen Hirnstrukturen jeweils ein Atrophiegrad auf einer Skala von eins bis sieben zugeordnet. Bei der Vergabe eines Wertes von eins bestand keine Atrophie, und bei der Vergabe eines Wertes von sieben lag eine ausgeprägte Atrophie vor. Die Beispieldarstellungen bestanden für jede Region aus drei photographischen Reproduktionen exemplarischer Computertomogramme in unterschiedlichen Schichten. Beispieldarstellungen waren für die Skalenwerte 1, 3, 5 und 7 vorhanden. Als Zwischenstufen in der Ratingskala konnten die Nummern 2, 4 und 6 vergeben werden. Die Bewertung der paarigen Hirnstrukturen erfolgte für die linke und rechte Seite getrennt. Bei der Gesamtbewertung einer paarigen Hirnstruktur wurde der Mittelwert aus den beiden Einzelwerten für die linke und rechte Hirnhälfte gebildet.

Smith et al. (1997) verwandten für die Beispieldarstellungen Fotografien von CT-Aufnahmen gesunder Probanden sowie teilweise von schizophrenen Patienten (Malla et al., 2002). Abbildung 2 zeigt die Beispielfotografien zur Beurteilung der Sylvischen Fissur. Die CTRSS einschließlich der Vergleichsfotografien wurden vom Autor des Instruments, Prof. WG Honer, University of British Columbia, Kanada, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Die Beurteilung der CT-Aufnahmen der ausgewählten Patienten erfolgte durch die Autorin der Arbeit (J.W.). Ihr war weder genaue Diagnose, Geschlecht noch Alter der Patienten bekannt. Die Verblindung erfolgte durch eine Verschlüsselung der Patientendaten mit einem Nummerncode, sowie durch Abdecken der Patientendaten auf der CT-Aufnahme.

Die Lage des Kopfes im CT wurde mit 1= gerade und 2= schräg angegeben.

Die Entscheidung fiel für diese Methode zur Beurteilung der CT-Bilder, da sie sich in früheren Untersuchungen als reliabel und valide erwies (Smith et al., 1997).

Sylvian Fissures

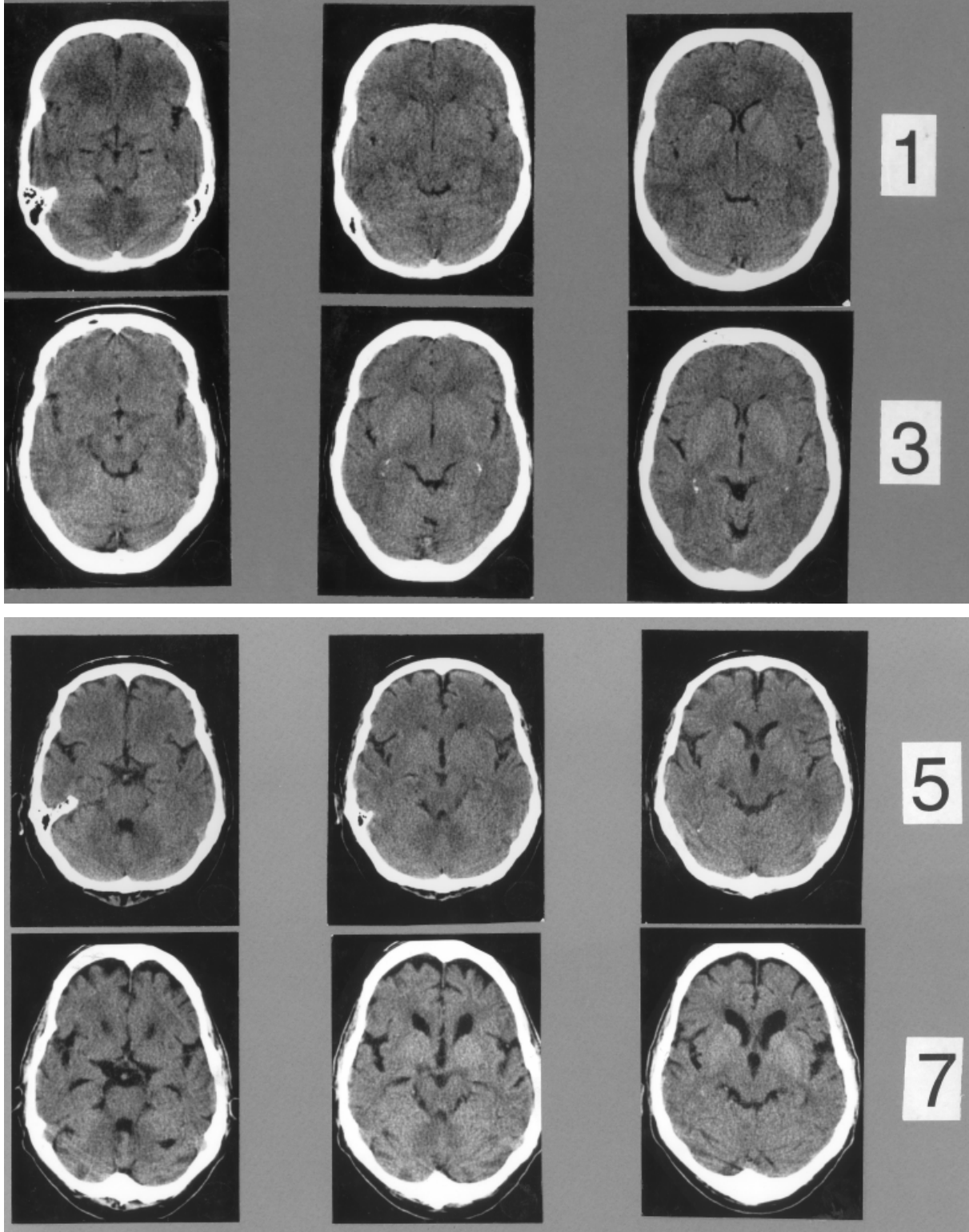


Abb. 2: Vergleichsfotografien für die Sylvische Fissur aus der CTRSS

Neben anderen Auswertungsmethoden (z.B. Berechnung von „Ventricle-Brain-Ratio“, Ausmessungen definierter Parameter) erlaubt die CTRSS eine schnelle und zuverlässige Beurteilung von Routine CTs, unabhängig vom Untersucher und mit nur minimaler Beeinflussung durch die Scanaufnahme (Smith et al., 1997).

Eine gesunde Kontrollgruppe wurde nicht gebildet, da die Zielstellung dieser Arbeit darin bestand, morphologische Unterschiede zwischen verschiedenen Formen affektiver und schizoaffektiver Störungen zu untersuchen. Zudem bestände keine Indikation, gesunde Menschen der Strahlenbelastung einer CT-Untersuchung auszusetzen.

3.5 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows Version 11.0 und 12.0. Die Dateneingabe erfolgte zur Kontrolle von Eingabefehlern doppelt durch zwei Mitarbeiter unabhängig voneinander.

Zur Bestimmung der Interraterreliabilität des verwendeten Beurteilungsverfahrens (CTRSS) wurde in der vorliegenden Untersuchung die Übereinstimmung von drei Beurteilern ermittelt. Es wurden die ersten 14 mit der CTRSS bewerteten CT-Aufnahmen, von drei unabhängigen Ratern bewertet (eine Fachärztin für Neurologie mit langjähriger Erfahrung in der Beurteilung cranialer Computertomogramme, ein weiterer Doktorand sowie die Autorin). Als Maß für die Interraterreliabilität wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient berechnet.

Die deskriptive Analyse der Daten wurde durch Berechnung von Mittelwerten, Standardabweichung und Median durchgeführt.

Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde bei den erhobenen Variablen durch den Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest überprüft.

Der Gesamtsummenwert wurde als annähernd intervallskaliert betrachtet. Da er keiner Normalverteilung folgte, wurden die logarithmierten Werte zum Vergleichen herangezogen, um parametrische Tests anwenden zu können. Die logarithmierten Werte waren normalverteilt. Der Vergleich von zwei Gruppen erfolgte durch den t-Test. In den graphischen Darstellungen werden zur besseren Interpretierbarkeit die nichtlogarithmierten Werte zu Grunde gelegt.

Vergleiche einzelner Hirnregionen wurden aufgrund der Ordinalskalierung der entsprechenden Variablen mit nichtparametrischen Tests durchgeführt. Bei

unverbundenen Stichproben kam der Mann-Whitney-U-Test und bei verbundenen Stichproben der Wilcoxon-Test zur Anwendung.

Beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen kamen verschiedene Verfahren in Frage:

- beim Vorliegen einer Nominalskala der Chi-Quadrat- oder der exakte Fisher-Test (wenn mehr als 20% der Felder der Kreuztabelle eine erwartete Häufigkeit <5 aufwiesen)
- beim Vorliegen einer Intervallskala und Normalverteilung eine einfaktorielle ANOVA

Wurde der Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf eine abhängige Variable überprüft, kam das Verfahren der Varianzanalyse bzw. der Kovarianzanalyse zur Anwendung.

Zum Aufzeigen bzw. Überprüfen von korrelativen Zusammenhängen zwischen stetigen Variablen wurde bei normalverteilten Variablen der Korrelationskoeffizient nach Pearson und bei nicht normalverteilten Variablen der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Signifikanz wurde bei einem p-Wert $<0,05$ angenommen.

Die Hauptfragestellung dieser Untersuchung betrifft mögliche Unterschiede zwischen den diagnostischen Gruppen hinsichtlich der im CT erkennbaren Atrophie. Diese Hauptfragestellung wurde mit globalen Tests (ANOVA) überprüft. Es wurden weiterhin sekundäre Analysen durchgeführt (Vergleiche zwischen spezifischen Untergruppen, Zusammenhänge mit demographischen und klinischen Variablen, Seitendifferenzen). Wegen der Vielzahl der Vergleiche und der Problematik multiplen Testens sind diese sekundären Analysen nur mit Vorsicht zu interpretieren. Sie weisen einen mehr explorativen Charakter auf. Bei der parallelen Durchführung multipler Vergleiche zu einer Fragestellung wurde überprüft, ob gefundene Unterschiede auch bei Berechnung der Bonferoni-Korrektur signifikant blieben.

4. Ergebnisse

Der Ergebnisteil gliedert sich in sechs Abschnitte:

1. Berechnung der Interraterreliabilität für das verwendete Verfahren
2. Charakteristika der Stichprobe

3. Berechnung des CTRSS-Summenwertes und Vergleich der Werte zwischen den diagnostischen Untergruppen
4. Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Summenwert
5. Untersuchungen von Unterschieden der paarigen Hirnregionen
6. Überprüfung auf bestehende Zusammenhänge zwischen verschiedenen anamnestischen Angaben und dem CTRSS-Summenwert.

Die untersuchte Patientengruppe bestand aus 82 Patienten, diese wurden in die einzelnen Untergruppen der affektiven und schizoaffektiven Störungen unterteilt. Zur Gruppe mit bipolar-affektiv-gemischter Störung gehören 12 Patienten, mit bipolar-schizoaffektiv-gemischter Psychose 18 Patienten, mit bipolar-affektiv-nicht-gemischter Störung 17 Patienten, mit bipolar-schizoaffektiv-nicht-gemischter Psychose 16 Patienten und zur Gruppe der unipolar Erkrankten 19 Patienten.

4.1 Interraterreliabilität des angewandten Verfahrens

Die Bestimmung der Interraterreliabilität für das verwendete Verfahren (CTRSS – Computerized Tomography Rating Scale for Schizophrenia) erfolgte nach einer Trainingsphase (siehe Methodik). In der Trainingsphase wurde durch wiederholte Vergleiche der Ratings und Diskussion von Diskrepanzen eine größtmögliche Übereinstimmung zwischen den Beurteilern hergestellt. Die Auswertung der Studien-CTs erfolgte durch die Beurteiler unabhängig voneinander und ohne Vorkenntnisse über klinische Daten der ausgewerteten Computertomografien.

Für die Bestimmung der Interraterreliabilitätswerte wurden 14 CCTs unabhängig voneinander durch je drei Rater beurteilt. Die ermittelten Interraterreliabilitätswerte (Intraklassenkorrelationskoeffizient) für die einzelnen Hirnregionen sind in Tabelle 3 dargestellt. Bei der Beurteilung der 8 Hirnregionen wurde in sieben Hirnregionen eine Interraterreliabilität mit einem Wert über 0,8 erreicht. Der p-Wert war für alle Parameter $< 0,001$.

Die erreichte Übereinstimmung kann als gut bis sehr gut beurteilt werden. Das angewendete Verfahren ist ausreichend reliabel, um als Grundlage für die folgenden Auswertungen zu dienen.

Tab. 3: Interraterreliabilität der zu vergleichenden Hirnregionen
(14 CCT, 3 Beurteiler)

Hirnregion	Interraterreliabilität
Frontalhörner	0,87
Frontallappen	0,82
Hinterhörner	0,95
Seitenventrikel	0,90
Parietallappen	0,79
Sylvische Fissur	0,95
Dritter Ventrikel	0,95
Temporalhörner	0,85

4.2 Charakteristika der Stichprobe

In der deskriptiven Statistik ergibt sich ein mittleres Alter der gesamten Stichprobe von 46,9 Jahren (Standardabweichung $\pm 13,3$; Median 47). Die Spannweite reichte von 19 bis 75 Jahren.

30,5% (25 Personen) der Patienten waren männlichen, 69,5% (57 Personen) weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter der männlichen Patienten betrug 44,8 Jahre $\pm 13,4$ (Median 45 Jahre) und der weiblichen Patienten 47,8 Jahre $\pm 13,0$ (Median 49 Jahre).

Bei der durchgeführten Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA) ergab sich kein signifikanter Altersunterschied in den Untergruppen (Tab. 4).

In der gesamten Stichprobe sowie in den einzelnen Untergruppen ist ein größerer Frauenanteil zu verzeichnen, wobei sich bei dem durchgeführten Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab.

Tab. 4: Alters- und Geschlechtsverteilung in den Untergruppen

Diagn. gruppe	Anzahl	Mittelwert Alter \pm Standardabweichung (Median)	Spannweite	p-Wert Alter (ANOVA)	Geschlecht n bzw. %		p-Wert Geschlecht (Chi-Quadrat-Test)
					Männlich	Weiblich	
BAG	12	49,1 \pm 10,3 (50,5)	26-66	0,36	4 33,3%	8 66,7 %	0,90
BSAG	18	48,9 \pm 13,8 (44,5)	30-75		7 38,9%	11 61,1%	
BANG	17	47,6 \pm 16,5 (45)	25-75		5 29,4%	12 70,6%	
BSANG	16	40,8 \pm 14,4 (36,5)	19-61		4 25,0%	12 75,0%	
UNI	19	48,3 \pm 9,4 (49)	28-66		5 26,3%	14 73,7%	
Gesamt	82	46,9 \pm 13,3 (47)	19-75		25 30,5%	57 69,5%	

BAG: bipolar- affektiv gemischte Störung, BSAG: bipolar- schizoaffektiv- gemischte Störung, BANG: bipolar- affektiv- nichtgemischte Störung, BSANG: bipolar- schizoaffektiv- nichtgemischte Störung, UNI: unipolare Depression

4.3 Atrophiegrad und diagnostische Untergruppen

Der CTRSS-Summenwert der Atrophie ergibt sich aus der Addition des CTRSS-Summenwertes der Ventrikelerweiterung und dem CTRSS-Summenwertes der kortikalen Atrophie.

Der Wert für die Ventrikelerweiterung setzt sich zusammen aus den Auswertungen für:

- Frontalhörner links und rechts
- Seitenventrikel links und rechts
- Hinterhörner links und rechts
- dritter Ventrikel

Der Wert für die kortikale Atrophie setzt sich zusammen aus den Auswertungen für:

- Sylvische Fissur links und rechts
- Temporallappen links und rechts
- Parietallappen links und rechts
- Frontallappen links und rechts

Wie im Kapitel Methodik beschrieben, wird jede Hirnregion mit der CTRSS getrennt nach Seiten mit Skalenpunkten von 1-7 bewertet. Somit kann sich ein minimaler Summenwert von 15 und ein maximaler Wert von 105 ergeben.

Im Histogramm (siehe Abb. 3) des CTRSS-Summenwertes, sieht die Verteilung eher linksschief als normalverteilt aus. Eine linksschiefe Verteilung ist dahingehend zu interpretieren, dass die meisten Probanden einen kleineren CTRSS-Wert und somit keine oder nur eine geringe Atrophie aufweisen. Eine formale Überprüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnoff-Anpassungstests ergab einen p-Wert von 0,06. Das Vorliegen einer Normalverteilung ist damit bei einer in diesem Falle anzusehenden Irrtumswahrscheinlichkeit von 20% nicht als gegeben anzunehmen, eine Abweichung von einer Normalverteilung ist wahrscheinlich. Um parametrische Tests bei den Fragestellungen anwenden zu können, wurden deswegen in den folgenden Berechnungen die logarithmierten Werte des CTRSS-Summenwertes benutzt. Der Kolmogorov-Smirnoff-Anpassungstest ergab bei der Verwendung der logarithmierten CTRSS-Summenwerte einen p-Wert von 0,39. Eine Normalverteilung kann damit angenommen werden. Zur besseren Anschauung wurden bei den deskriptiven Statistiken die nicht logarithmierten Werte dargestellt. Für die Durchführung statistischer Tests, die eine Normalverteilung voraussetzen (Mittelwertvergleiche mit t-Test und Varianzanalysen) wurden immer die logarithmierten Werte zur Berechnung herangezogen.

Aus den gleichen Gründen wurden für die statistischen Tests mit den CTRSS-Werten für kortikale Atrophie und Ventrikelerweiterung ebenfalls die logarithmierten Werte verwendet.

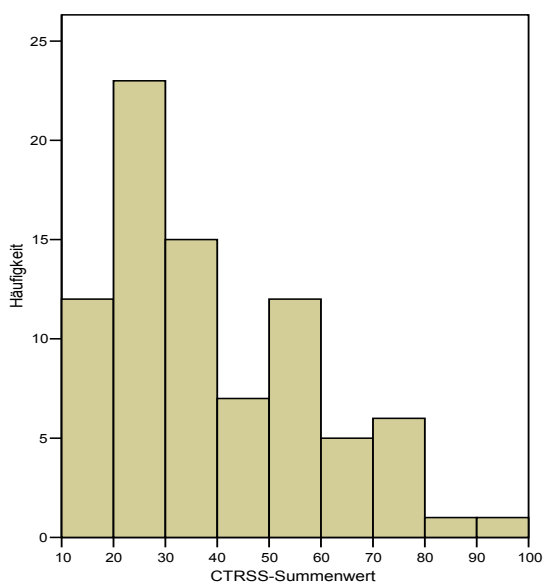


Abb. 3: Histogramm der Verteilung des CTRSS-Summenwertes
x-Achse: CTRSS- Summenwert, y- Achse: Häufigkeit (Anzahl)

In Tabelle 5 ist die beschreibende Statistik für den CTRSS-Summenwert, den CTRSS-Wert für Ventrikelerweiterung sowie für den CTRSS-Wert der kortikalen Atrophie dargestellt.

Tab. 5: Beschreibende Statistik des CTRSS-Summenwertes und der CTRSS-Werte für Ventrikelerweiterung und kortikale Atrophie der gesamten Stichprobe (n=82)

	Spannweite	Mittelwert ± Stand.abw. (log. Werte ± Stand.abw.)	Median
CTRSS-Summenwert	15 - 93	38,8 ± 19,33 (3,54 ± 0,49)	33
CTRSS-Wert Ventrikelerweiterung	7 - 48	19,8 ± 10,47 (2,84 ± 0,55)	17
CTRSS-Wert kortikale Atrophie	8 - 46	19,0 ± 9,93 (2,82 ± 0,49)	15,5

Tabelle 6 enthält die Daten, die sich auf die Hauptfragestellung der vorliegenden Untersuchung beziehen. Dargestellt sind Mittelwerte, Standardabweichung und Median der drei Atrophie Maße getrennt nach diagnostischen Untergruppen.

Tab. 6: Darstellung des Mittelwertes ± Standardabweichung und Median des CTRSS-Summenwertes, und der CTRSS-Werte für Ventrikelerweiterung sowie für kortikale Atrophie nach diagnostischen Untergruppen (in Klammern log. Werte ± Standardabweichung)

Gruppe (n)	Gesamtsummenwert/Median (log. Werte)	Wert für Ventrikelerweiterung/Median (log. Werte)	Wert für kortikale Atrophie/Median (log. Werte)
BAG (12)	36,1 ± 17,15 / 30,5 (3,49 ± 0,46)	19,3 ± 11,52 / 16 (2,81 ± 0,55)	16,8 ± 7,69 / 14,5 (2,73 ± 0,45)
BSAG (18)	46,3 ± 22,15 / 48,5 (3,72 ± 0,50)	23,5 ± 12,01 / 26 (3,00 ± 0,62)	22,8 ± 11,15 / 20 (3,03 ± 0,46)
BANG (17)	39,4 ± 23,07 / 31 (3,51 ± 0,59)	19,6 ± 11,66 / 17 (2,80 ± 0,62)	19,8 ± 12,13 / 14 (2,82 ± 0,59)
BSANG (16)	33,7 ± 15,83 / 32 (3,42 ± 0,44)	17,4 ± 8,91 / 16,5 (2,73 ± 0,53)	16,3 ± 7,95 / 13 (2,69 ± 0,44)
UNI (19)	37,1 ± 16,39 / 31 (3,52 ± 0,44)	18,8 ± 8,28 / 17 (2,83 ± 0,48)	18,3 ± 9,04 / 15 (2,80 ± 0,48)

In Abbildung 4 erfolgte die grafische Darstellung der CTRSS-Summenwerte als Boxplot.

Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede bei den Untergruppen der affektiven bzw. schizoaffektiven Störungen im CTRSS-Summenwert, wurde mittels einfaktorieller ANOVA durchgeführt. Hierbei ergab sich ein nicht-signifikanter p-Wert von 0,47.

Wir überprüften daraufhin, ob die Unterschiede zwischen den diagnostischen Untergruppen in CTRSS-Wert kortikale Atrophie und im CTRSS-Wert ventrikuläre Atrophie statistische Signifikanz erreichen.

Beim Vergleich der äußeren und inneren Atrophie zwischen den Untergruppen konnten mit der einfaktoriellen ANOVA (p-Wert kortikale Atrophie: 0,33, p-Wert innere Atrophie: 0,70) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Damit ist die Hauptfragestellung der Untersuchung zunächst so zu beantworten, dass zwischen den diagnostischen Untergruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich kortikaler oder ventrikulärer Atrophie und hinsichtlich des globalen Atrophiewertes bestehen.

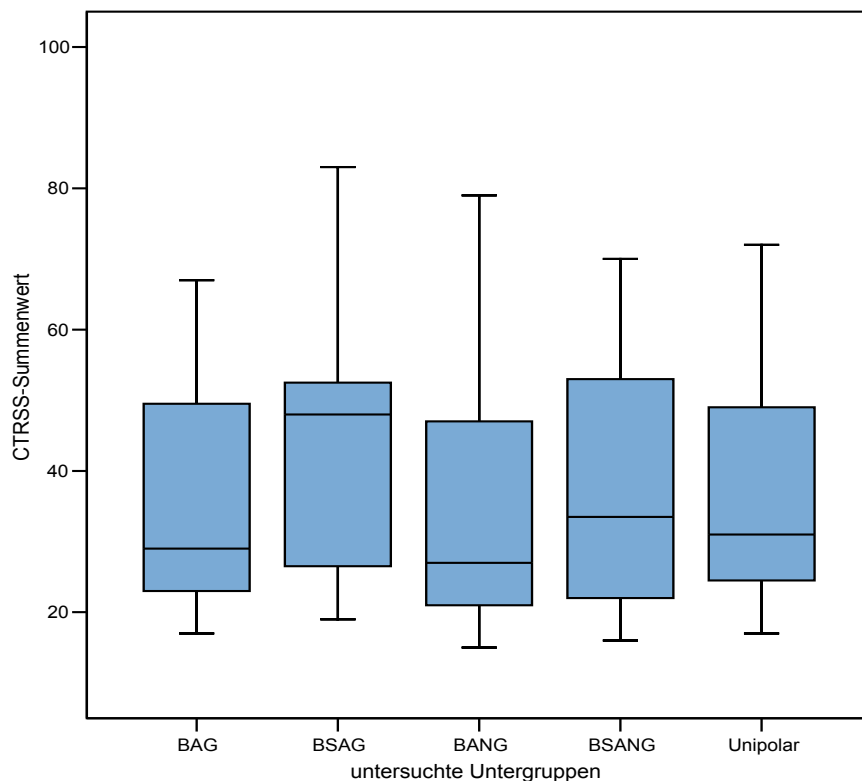


Abb. 4: Boxplot-Darstellung des CTRSS-Summenwertes in den einzelnen Untergruppen

Die weiteren paarweisen Vergleiche der Untergruppen (siehe Tab. 7) miteinander erfolgten daher rein explorativ.

Der Vergleich der mittleren Summenwerte von gemischten und nichtgemischten Störungen erbrachte keine Signifikanz ($p=0,21$; t-Test für unabhängige Stichproben).

Ebenso wenig ergaben der Vergleich von affektiven mit schizoaffektiven Patienten ($p=0,54$; t-Test) und der Vergleich von bipolar affektiv Erkrankten mit unipolar depressiv Erkrankten einen statistisch signifikanten Unterschied.

Bei den Patienten mit rein affektiven Störungen ergab sich kein Unterschied zwischen gemischten und nichtgemischten affektiven Störungen ($p=0,80$).

Tab. 7: Vergleich mittlerer Summenwert zwischen einzelnen Untergruppen

	N	Mittelwert ± Standardabweichung (log. Werte ± Stand.abw.)	p-Wert der log. Werte (t-Test)
Gemischt vs.	30	42,2 ± 20,6 (3,62 ± 0,49)	0,21
Nichtgemischt	33	36,6 ± 19,8 (3,47 ± 0,52)	
Affektiv vs.	29	38,0 ± 20,6 (3,50 ± 0,53)	0,54
Schizoaffektiv	34	40,4 ± 20,2 (3,58 ± 0,49)	
Bipolar affektiv vs	29	33,7 ± 18,1 (3,50 ± 0,53)	0,80
Unipolar affektiv	19	37,1 ± 16,4 (3,52 ± 0,44)	
BSAG vs.	18	46,3 ± 22,2 (3,72 ± 0,50)	0,07
BSANG	16	33,7 ± 15,8 (3,42 ± 0,44)	
BAG vs.	12	36,1 ± 17,2 (3,49 ± 0,46)	0,90
BANG	17	39,4 ± 23,1 (3,51 ± 0,59)	

Auch in den ergänzenden paarweisen Vergleichen ergaben sich also keine Unterschiede im Atrophiewert im Hinblick auf die betrachteten diagnostischen Gruppen. Dieses Ergebnis unterstreicht die Feststellung der primären Analyse, dass die Diagnose in unserer Stichprobe keinen Zusammenhang mit dem Ausmaß zerebraler Atrophie aufweist.

4.4 Der Einfluss von Alter und Geschlecht

Die Berechnung des Zusammenhangs zwischen Alter und innerer sowie äußerer Atrophie mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ergab einen Wert von $p=0,61$. Dies lässt auf einen positiven Zusammenhang zwischen Alter und CTRSS-Summenwert schließen, d.h. je älter der Patient ist, desto größer wird der CTRSS-Summenwert (siehe Abb. 5).

In Tabelle 8 sind die Korrelationen getrennt für die diagnostischen Untergruppen aufgeführt. Für alle Gruppen ist eine signifikante Korrelation zwischen CTRSS-Summenwert und Alter vorhanden.

Trotz des niedrigeren durchschnittlichen Alters bei CT-Aufnahme (siehe 4.2) war der mittlere Summenatrophiewert beim männlichen Geschlecht größer ($44,48 \pm 19,74$; Median: 39) als beim weiblichen Geschlecht ($36,30 \pm 18,78$; Median: 31).

Zur rechnerischen Überprüfung des Einflusses der Variablen Alter und Geschlecht auf den CTRSS-Summenwert, wurde eine Varianzanalyse mit dem CTRSS-Summenwert als abhängiger Variable, Geschlecht als Faktor und Alter als Kovariate durchgeführt. Diese zeigte, dass der Summenwert signifikant vom Alter ($p < 0,001$) und Geschlecht ($p = 0,001$) nicht aber von der Diagnose ($p = 0,47$) abhängt. Diesem Befund wird in Abschnitt 4.6.1 weiter nachgegangen.

Auch diese dritte Analyse kann somit keinen Zusammenhang zwischen diagnostischer Kategorie und CT-Atrophiewert feststellen. Sie bestätigt die Ergebnisse der vorangegangenen Analysen.

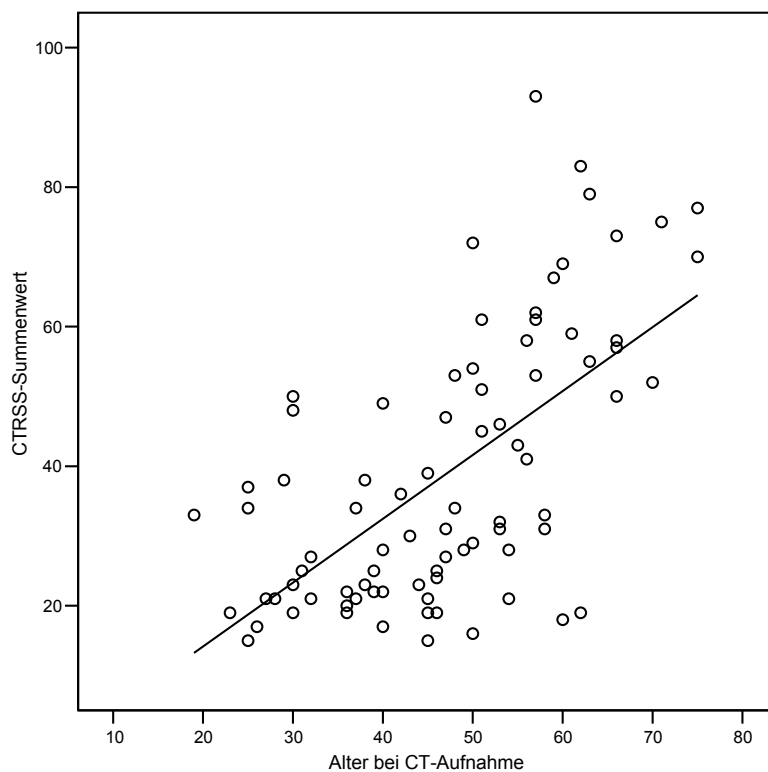


Abb. 5: Streudiagramm mit Anpassungslinie zur Darstellung der Abhängigkeit des CTRSS-Summenwerts vom Alter; y-Achse: Alter in Jahren, x-Achse: CTRSS-Summenwert

Tab. 8: Korrelation des CTRSS- Summenwerts mit dem Alter nach diagnostischen Untergruppen

Diagnosegruppe	Korrelationskoeffizient nach Pearson	p-Wert
Bipolar-affektiv gemischt	0,70	0,02
Bipolar-schizoaffektiv gemischt	0,60	0,007
Bipolar-affektiv nicht-gemischt	0,73	<0,001
Bipolar-schizoaffektiv nicht-gemischt	0,48	0,03
Unipolare	0,49	0,04

4.5 Asymmetrien bei paarigen Hirnregionen

Im Hinblick auf die in der Literatur diskutierte Bedeutung zerebraler Asymmetrien wurde ein Vergleich der paarigen Hirnregionen durchgeführt. Dabei versuchten wir, eventuelle Unterschiede in den mit der CTRSS erfassten Parametern zwischen linker und rechter Hirnhälfte zu erfassen. Bei fünf Patienten war eine Kopfschräglage im CT vorhanden. Diese wurden bei den folgenden Auswertungen nicht berücksichtigt.

Die Berechnung des linken bzw. rechten CTRSS-Summenwertes erfolgte durch Addition der jeweiligen Werte für kortikale und ventrikuläre Atrophie (ohne dritten Ventrikel).

Der Wert für die linksseitige/rechtsseitige kortikale Atrophie ergibt sich aus den aufsummierten Skalenwerten für:

- Frontallappen links/ rechts +
- Sylvische Fissur links/ rechts +
- Temporallappen links/ rechts +
- Parietallappen links/ rechts.

Die linksseitige/rechtsseitige ventrikuläre Atrophie besteht aus der Addition von

- Frontalhorn links/ rechts +
- Seitenventrikel links/ rechts +
- Hinterhorn links/ rechts.

Die Mittelwerte der Atrophiewerte waren links immer größer als rechts (siehe Diagramm in Abbildung 6). Zur Verifizierung der Unterschiede kam der t-Test für verbundene Stichproben zur Anwendung. Dabei unterschritt der Seitenunterschied in keinem Fall die Signifikanzschwelle von $p=0,05$.

In den Globalmaßen ergab sich somit keine statistisch signifikante Asymmetrie. Allerdings war numerisch eine Tendenz zu linksseitig höheren Atrophiewerten erkennbar.

Tabelle 9 enthält die deskriptive Statistik der gesamten Stichprobe.

Tab. 9: Übersicht Mittelwerte, Standardabweichung / Median (in Klammern log. Werte \pm Stand.abw.), Spannweite von linker und rechter Hirnhälfte für alle Patienten, Prüfung auf signifikante Rechts-links-Unterschiede der logarithmierten Werte mittels t-Test für verbundene Stichproben

	Mittelwert \pm Standardabw.	Spannweite	p-Wert
Summenwert links	18,1 \pm 9,11 / 15 (2,77 \pm 0,50)	7-72	0,11
Summenwert rechts	17,8 \pm 8,84 / 14,5 (2,76 \pm 0,48)	7-44	
Kortikale Atrophie links	9,63 \pm 5,11 / 8 (2,14 \pm 0,50)	4-23	0,11
Kortikale Atrophie rechts	9,37 \pm 4,89 / 8 (2,11 \pm 0,49)	4-23	
Ventrik. Atrophie links	8,50 \pm 4,55 / 7 (1,99 \pm 0,57)	3-20	0,24
Ventrik. Atrophie rechts	8,39 \pm 4,50 / 7 (1,98 \pm 0,56)	3-21	

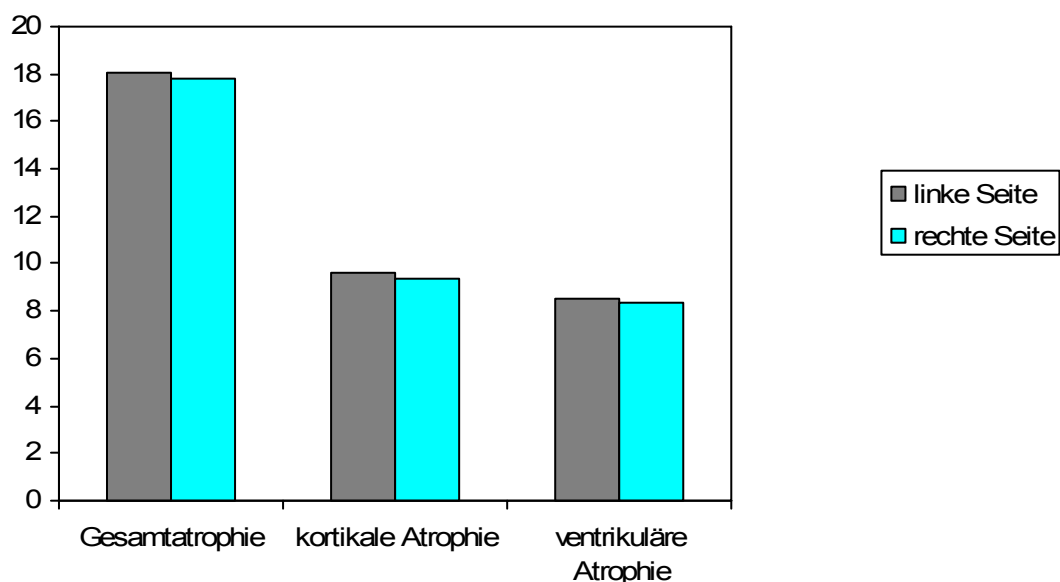


Abb. 6: Säulendiagramm, x-Achse: Mittelwerte linker bzw. rechter Hemisphärensummenwert, kortikaler und ventrikulärer Wert der Atrophie, y-Achse: Summenwert

Da regionale Asymmetrien große Bedeutung in der Literatur auch bei der Erforschung der affektiven Störungen erlangten (siehe Diskussion und Einleitung), erfolgte eine zweite Analyse mit dem Vergleich einzelner Hirnregionen. Weil die

globale Analyse keine signifikanten Seitendifferenzen ergab, kann diese sekundäre Analyse nur unter Vorbehalt interpretiert werden.

In Tabelle 10 sind die Mittelwerte mit den jeweiligen p-Werten für die einzelnen Hirnregionen im Links-rechts-Vergleich aufgelistet. Da die Ratings der einzelnen Hirnregionen ordinalskaliert sind, wurde der Wilcoxon-Test bei den Vergleichen angewendet.

Tab. 10: Aufschlüsselung der einzelnen paarigen kortikalen und ventrikulären Hirnareale im Links-rechts-Vergleich mit Mittelwert und Standardabweichung, p-Wert für Prüfung auf signifikanten Unterschied zwischen links und rechts bei einzelnen Hirnregionen (Wilcoxon- Test)

Kortikale Atrophie links	Mittelwert± Standardabw.	Kortikale Atrophie rechts	Mittelwert± Standardabw.	p-Wert (Vergleich li+re)
Frontallappen li	2,96 ±1,63	Frontallappen re	2,94 ± 1,62	0,53
Sylvische F. li	2,96 ± 2,00	Sylvische F.re	2,74 ± 1,90	0,005
Temporallappen li	2,23 ± 1,39	Temporallappen re	2,21 ± 1,34	0,66
Parietallappen li	1,48 ± 0,88	Parietallappen re	1,48 ± 0,88	1,00
Ventrikuläre Atrophie links		Ventrikuläre Atrophie rechts		
Frontalhörner li	3,28 ± 1,77	Frontalhörner re	3,21 ± 1,75	0,11
Seitenventrikel li	3,02 ± 1,74	Seitenventrikel re	3,00 ± 1,69	0,48
Hinterhörner li	2,20 ± 1,38	Hinterhörner re	2,18 ±1,40	0,53

Allein für die Sylvische Fissur ist ein signifikanter Unterschied nachzuweisen, der allerdings hochsignifikant ist ($p=0,005$). Dieser p-Wert würde auch bei einer konservativen Bonferoni-Korrektur signifikant bleiben ($p < 0,05/7=0,007$). Die Abbildung 7 zeigt die Mittelwerte der linken und rechten Hirnregionen im Diagramm.

Der Seitenunterschied bei der Sylvischen Fissur ist zwar hochsignifikant, wurde jedoch nur in der sekundären Analyse gefunden. Die Tatsache, dass Asymmetrien im Bereich der Sylvischen Fissur in der Literatur beschrieben sind, spricht allerdings für die Validität der hier gefundenen Differenz. Wir haben daher zusätzliche Analysen durchgeführt, um zu prüfen, ob zwischen dem Links-Rechts-Unterschied der Sylvischen Fissur und klinischen Parametern Zusammenhänge bestehen.

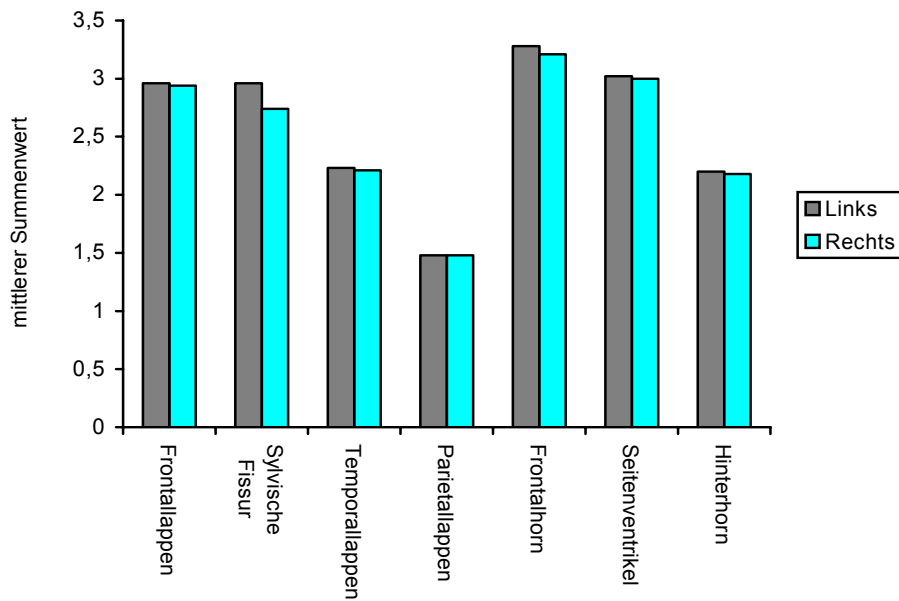


Abb. 7: Darstellung der mittleren Atrophiewerte der linken und rechten Hirnregionen für die gesamte Stichprobe

4.5.1 Links-Rechts-Unterschied der Sylvischen Fissur

Von den in der Berechnung berücksichtigten 77 Patienten war bei 18 (12 weiblich, 6 männlich) eine Differenz zwischen linker und rechter Sylvischer Fissur nachweisbar. Sechs Patienten wiesen eine Differenz von zwei und zwölf Patienten von einem Punkt beim Vergleich beider Seiten auf.

Beim Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung der Frage, ob Links-Rechts-Unterschiede der Sylvischen Fissur in bestimmten diagnostischen Untergruppen gehäuft vorkommen, zeigte die Berechnung einen nicht-signifikanten p-Wert ($p = 0,54$).

Der numerische Links-Rechts-Unterschied bei Männern und Frauen war vergleichbar (Mittelwert Frauen 1,25; Männer 1,24) und zeigte in Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied (p-Wert: 0,98). Der mittlere Gesamtsummenwert bei den Patienten mit unterschiedlicher Weite der Sylvischen Fissur war 39,22 (Spannweite 20-79), bei Patienten mit beidseits gleichen Werten 38,83 (Spannweite 15-93). Der Unterschied ist im t-Test für unabhängige Stichproben nicht signifikant ($p=0,31$).

Das Alter zur CT-Aufnahme war in beiden Gruppen vergleichbar ($p=0,90$, t-Test). Patienten mit einer Links-Rechts Differenz der Sylvischen Fissur waren im

Durchschnitt 46,1 Jahre (Standardabweichung $\pm 13,7$) und ohne Differenz 46,6 Jahre (Standardabweichung $\pm 13,4$).

Das mittlere Ersterkrankungsalter beider Gruppen differierte kaum. Es betrug bei Patienten mit unterschiedlicher Weite der Sylvischen Fissur 34,5 Jahre (Standardabweichung $\pm 12,5$) und bei Patienten mit gleichem Wert für die linke und rechte Sylvische Fissur 33,7 Jahre (Standardabweichung $\pm 12,6$). Im t-Test war die Differenz nicht signifikant ($p=0,84$).

Die unterschiedliche Weite der Sylvischen Fissur scheint somit unabhängig von der diagnostischen Untergruppe, dem Gesamttrophiewert, Alter, Geschlecht und Ersterkrankungsalter zu sein.

4.6 Zusammenhang des Atrophiegrades mit klinischen Variablen

Schließlich überprüften wir für einige ausgewählte klinische bzw. anamnestische Variablen, für die aus theoretischen Gründen ein Zusammenhang mit dem Ausmaß einer zerebralen Atrophie vermutet werden kann, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem CTRSS-Summenwert besteht. Weil sich in den vorangegangenen Analysen ein bedeutsamer Einfluss von Alter und Geschlecht gezeigt hat, wurden die bivariaten Analysen durch Kovarianzanalysen ergänzt, bei denen neben der jeweiligen klinischen Variablen auch Alter und Geschlecht eingingen. Entsprechend der Hauptfragestellung der Untersuchung wurde auch die diagnostische Gruppe in den Kovarianzanalysen berücksichtigt.

Die in diesem Abschnitt überprüften Einflüsse der anamnestischen Variablen auf den CTRSS-Summenwert beziehen sich alle auf die 63 Patienten mit bipolaren Störungen, da für die Gruppe der 19 unipolar Erkrankten keine vollständigen Angaben vorlagen.

4.6.1 Zusammenhang von Alkoholabusus und CTRSS-Summenwert

Ein Alkoholmissbrauch war bei 9 von 63 Patienten zu diagnostizieren, eine Alkoholabhängigkeit bei 3 von 63 Patienten. Wegen der kleinen Zahl in den jeweiligen Untergruppen werden Patienten mit Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit für die folgenden Analysen unter dem Begriff des Alkoholabusus zusammengefasst. 11 der 12 Patienten mit Alkoholabusus waren männlichen

Geschlechts. 55% der Männer (11 von 20) aber nur 2% der Frauen (1 von 43) in der untersuchten Gruppe wiesen einen Alkoholabusus auf. Der Unterschied war signifikant (p-Wert im Chi-Quadrat-Test: <0,001).

Das mittlere Ersterkrankungsalter unterschied sich nicht bei Patienten mit und ohne Alkoholabusus (34 Jahre).

Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Alkoholabusus in den vier verglichenen Diagnosegruppen (p=0,45 im Chi-Quadrat-Test).

Der CTRSS-Summenwert bei den 51 Patienten ohne Alkoholabusus betrug $33,0 \pm 17,6$ (Mittelwert \pm Standardabw.); bei Patienten mit Alkoholabusus (12 Pat.) $42,2 \pm 17,3$ (siehe Abbildung 8). Ein Vergleich der beiden Mittelwerte erbrachte trotz der numerischen Differenz keinen signifikanten Unterschied (p-Wert im t-Test 0,08).

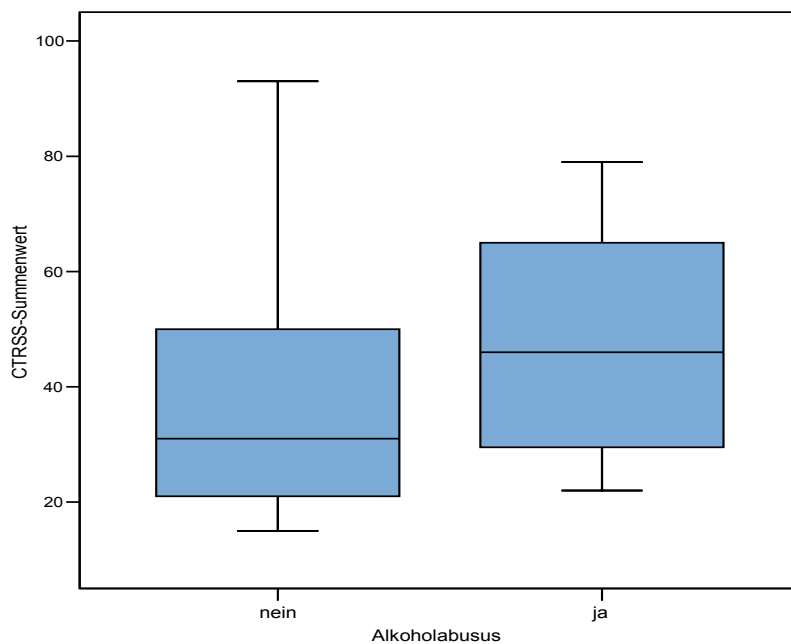


Abb. 8: Boxplot: CTRSS-Summenwert bei Patienten ohne Alkoholkonsum versus Patienten mit Alkoholabusus (Unterschied im t-Test p=0,08)

Um zu prüfen, wie sich der Zusammenhang zwischen Alkoholabusus und CTRSS-Summenwert verhält, wenn für die Variablen Alter, Geschlecht und Diagnose kontrolliert wird, führten wir eine ergänzende Kovarianzanalyse durch. Eine einfaktorielle ANOVA mit CTRSS-Summenwert als unabhängige Variable, Geschlecht, Alkoholabusus und Diagnose als Faktoren sowie Alter als Kovariate zeigte nur für die Variable Alter einen signifikanten Einfluss (p-Wert Alter<0,001), während sowohl der Einfluss des Alkoholabusus (p=0,598) als auch der Einfluss der

Diagnose ($p=0,489$), und des Geschlechts ($p=0,061$) unterhalb der Signifikanzschwelle blieben.

Interessant ist an dieser Analyse auch der fehlende signifikante Einfluss des Geschlechts auf den CTRSS-Summenwert, der den in Abschnitt 4.4 gefundenen Geschlechtseinfluss auf den CTRSS-Summenwert relativiert. Dieses Ergebnis ist so zu interpretieren, dass der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Atrophiegrad sich reduziert, wenn man für die Variable Alkoholabusus kontrolliert. Der in unserer Stichprobe gefundene Geschlechtseffekt ist also möglicherweise zum Teil auf die erhöhte Häufigkeit von Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit bei den männlichen Probanden zurückzuführen.

4.6.2 Zusammenhang von Ersterkrankungsalter und CTRSS-Summenwert

Die Mehrzahl der Patienten erkrankte im Alter zwischen 20-39 Jahren (Mittelwert: 35,0 Jahre). Das niedrigste Ersterkrankungsalter war 14 Jahre und das höchste 61 Jahre. Tabelle 11 zeigt die Verteilung in den diagnostischen Untergruppen.

Es ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen den diagnostischen Gruppen (einfaktorielle ANOVA: $p=0,41$), auch wenn Patienten mit schizoaffektiven Störungen etwas früher erkrankten als Patienten mit affektiven Störungen (31 Jahre versus 37 Jahre).

Das mittlere Ersterkrankungsalter für Männer mit schizoaffektiven Störungen betrug 27 Jahre und für Frauen 33 Jahre. Bei den bipolar affektiv Erkrankten unterschied sich das Ersterkrankungsalter hinsichtlich des Geschlechts nicht so stark (38 Jahre für Männer vs. 36 Jahre für Frauen).

Die Korrelation zwischen Ersterkrankungsalter und CTRSS-Summenwert betrug 0,42 (Korrelation nach Pearson) und war damit hochsignifikant ($p=0,001$).

Es ist jedoch die Annahme nahe liegend, dass Patienten mit einem niedrigeren Ersterkrankungsalter früher in Behandlung kommen und deshalb zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung noch jünger sind als Patienten mit einem höheren Ersterkrankungsalter. Zum Nachweis eines unabhängigen Einflusses des Ersterkrankungsalters auf den CTRSS-Summenwert ist daher auch hier eine Kontrolle des aktuellen Alters bei CT-Untersuchung notwendig.

Eine deshalb durchgeführte Kovarianzanalyse mit CTRSS-Summenwert als abhängiger Variable, Geschlecht und Diagnose als unabhängige Faktoren sowie

Ersterkrankungsalter und Alter bei CT-Aufnahme als Kovariate ergab einen hochsignifikanten Einfluss des Alters bei CT ($p < 0,001$), einen signifikanten Einfluss des Geschlechts ($p = 0,014$) aber nur einen nichtsignifikanten Einfluss des Ersterkrankungsalters ($p = 0,824$) und der Diagnose ($p = 0,421$). Der Einfluss des Geschlechts wirkte sich im Sinne eines höheren CTRSS-Summenwertes beim männlichen Geschlecht aus.

Somit ist der Zusammenhang zwischen Ersterkrankungsalter und Summenwert der Atrophie vollständig durch das Alter bei CT-Aufnahme und das Geschlecht erklärbar. Ein unabhängiger Einfluss des Ersterkrankungsalters auf den Atrophiegrad im CT war in unserer Stichprobe nicht nachweisbar.

Tab.11: Ersterkrankungsalters in den diagnostischen Untergruppen

Ersterkrankungsalter in Jahren	BAG N=12	BSAG N=18	BANG N=17	BSANG N=16	Gesamt N=63
10-19	1 (8,3%)	2 (11,1%)	3 (17,6%)	2 (12,5%)	8 (12,7%)
20-29	2 (16,7%)	7 (38,9%)	3 (17,6%)	6 (37,5%)	18 (28,6%)
30-39	4 (33,3%)	6 (33,3%)	3 (17,6%)	5 (31,2%)	18 (28,6%)
40-49	2 (16,7%)	2 (11,1%)	5 (29,6%)	2 (12,5%)	11 (17,5%)
50-59	3 (25%)	0	3 (17,6%)	1 (6,3%)	7 (11,1%)
60-69	0	1 (5,6%)	0	0	1 (1,5%)
Gesamt	12 (100%)	18 (100%)	17 (100%)	16 (100%)	63 (100%)
Mittelwert Ersterkrankungsalter ± Standardabweichung	37±11,7	32±10,8	36±14,5	30±11,0	34±12,1

4.6.3 Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und CTRSS-Summenwert

Bei 88,9% der Patienten lagen bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) keine affektiven Störungen oder Psychosen vor. Lediglich 11,1% wiesen eine positive Familienanamnese für diese Erkrankungen auf (siehe Tab. 12). Die diagnostischen Untergruppen unterschieden sich nicht in der Anzahl der Verwandten mit affektiven Störungen bzw. Psychosen (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,76$).

Tab. 12: Affektive Störung/ Psychose bei Verwandten ersten Grades

	BAG (n=12)	BSAG (n=18)	BANG (n=17)	BSANG (n=16)	Summe
Anamnese negativ	10 (83,3%)	17 (94,4%)	15 (88,2%)	14 (87,5%)	56
Anamnese positiv	2 (16,7%)	1 (5,6%)	2 (11,8%)	2 (12,5%)	7

Anamnese positiv: bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) Nachweis einer affektiven Störung oder Psychose

Der mittlere CTRSS- Summenwert fiel in der Gruppe mit positiver Familienanamnese geringer aus als in der Gruppe mit negativer Familienanamnese. Der mittlere Summenwert bei Patienten mit Verwandten mit positiver Familienanamnese betrug $25,3 \pm 6,9$ und bei Patienten mit negativer Anamnese $41,1 \pm 20,7$. Dies beruht sicherlich wie aus Abbildung 9 ersichtlich auf der breiten Streuung der Werte für den Summenwert.

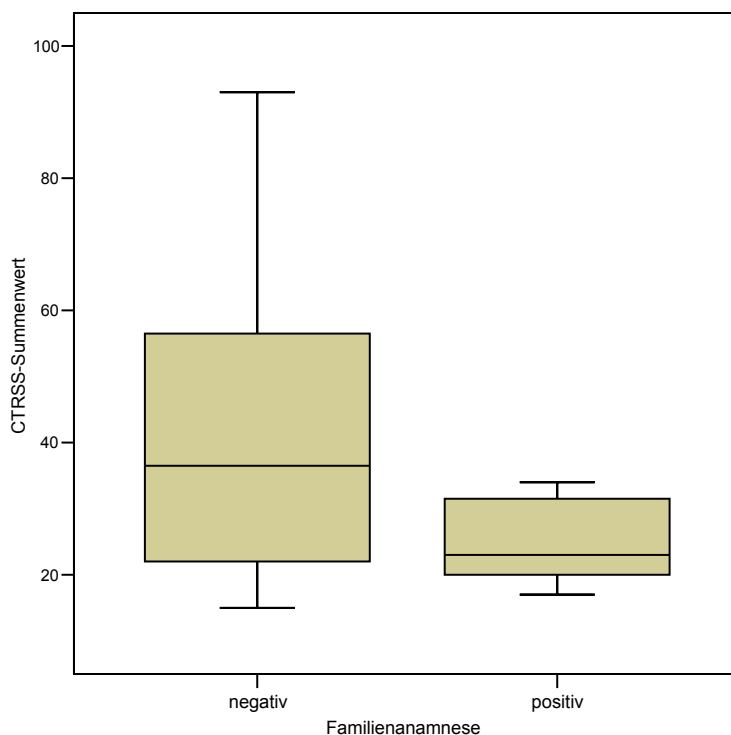


Abb. 9: Boxplotdarstellung mittlerer CTRSS-Summenwert bei Patienten ohne Nachweis einer affektiven Störung/Psychose in der Verwandtschaft (Anamnese negativ) und bei Patienten mit Nachweis dieser Erkrankungen in der Verwandtschaft (p-Wert des Gruppenunterschieds $p=0,054$)

Das Ersterkrankungsalter in beiden Gruppen unterschied sich signifikant voneinander (t-Test: $p = 0,021$). Patienten mit affektiven Störungen oder Psychosen in der Verwandtschaft erkrankten durchschnittlich bereits mit 23,5 Jahren

(Standardabweichung \pm 6,98 Jahre) und Patienten ohne Vorkommen in der Familie erst mit 35,1 Jahren (Standardabweichung \pm 12,63 Jahre).

Der Unterschied im CTRSS-Summenwert zwischen Patienten mit und ohne positive Familienanamnese war im t-Test marginal signifikant ($p=0,054$). Eine Überprüfung ergab jedoch, dass die Patienten mit positiver Anamnese im Mittel jünger waren als die Patienten mit negativer Familienanamnese (30,9 Jahre vs. 48,5 Jahre) und wie oben erwähnt bereits früher erkrankten. Um zu überprüfen, inwieweit der anscheinende Effekt der Familienanamnese auf den CTRSS-Summenwert auf die unterschiedliche Altersverteilung in den Untergruppen zurückzuführen war, rechneten wir erneut eine Varianzanalyse. Diese erbrachte mit dem CTRSS-Summenwert als unabhängige Variable, Geschlecht, Diagnose und Familienanamnese als unabhängige Faktoren sowie Alter als Kovariate nur für das Alter und das Geschlecht einen signifikanten Einfluss (p -Wert für Alter $<0,001$ und für Geschlecht $p=0,04$). Der Einfluss des Geschlechts wirkte sich im Sinne eines höheren CTRSS-Summenwertes beim männlichen Geschlecht aus. Der Einfluss der Familienanamnese war jetzt weit von Signifikanz entfernt ($p=0,489$), ebenso der Einfluss der Diagnose ($p=0,374$).

4.6.4 Zusammenhang zwischen Episodenanzahl und CTRSS-Summenwert

Bei den untersuchten 63 Patienten traten im Verlauf ihrer Erkrankung 1-18 Episoden auf. Der Mittelwert der Episodenanzahl betrug 6,33 (Median 4,0). In Tabelle 13 sind die Häufigkeiten in den diagnostischen Untergruppen aufgezeigt. Die Verteilung der Episodenanzahl war in den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,22$ im Chi-Quadrat-Test).

Tab.13: Häufigkeit der Episodenanzahl in den diagnostischen Untergruppen

Episodenanzahl	BAG	BSAG	BANG	BSANG	Gesamt
1	1 (8,3%)	0	3 (17,6%)	0	4 (6,3%)
2-5	5 (41,7%)	10 (55,6%)	8 (47,1%)	10 (62,5%)	33 (52,4%)
6-10	2 (16,7%)	3 (16,7%)	4 (23,5%)	3 (18,8%)	12 (19%)
11-15	3 (25%)	1 (5,6%)	2 (11,8%)	2 (12,5%)	8 (12,7%)
15-18	1 (8,3%)	4 (22,1%)	0	1 (6,2%)	6 (9,6%)
Gesamtzahl	12 (100%)	18 (100%)	17 (100%)	16 (100%)	63 (100%)

Der Zusammenhang zwischen Anzahl der Episoden und Höhe des CTRSS-Summenwertes wurde durch die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt und ergab einen Wert von 0,04. Ein signifikanter Zusammenhang ist damit nicht vorhanden (p-Wert 0,77; Abb. 10). Eine Varianzanalyse mit dem CTRSS-Summenwert als unabhängige Variable, Geschlecht als unabhängige Faktoren sowie Alter und Episodenanzahl als Kovariate zeigte wieder nur einen signifikanten Einfluss des Alters ($p < 0,001$) und Geschlechts ($p = 0,013$) und nicht der Anzahl der Episoden ($p = 0,502$) oder der Diagnose ($p = 0,427$) auf den CTRSS-Summenwert. Der Einfluss des Geschlechts lässt sich wieder durch den höheren CTRSS-Summenwert beim männlichen Geschlecht erklären.

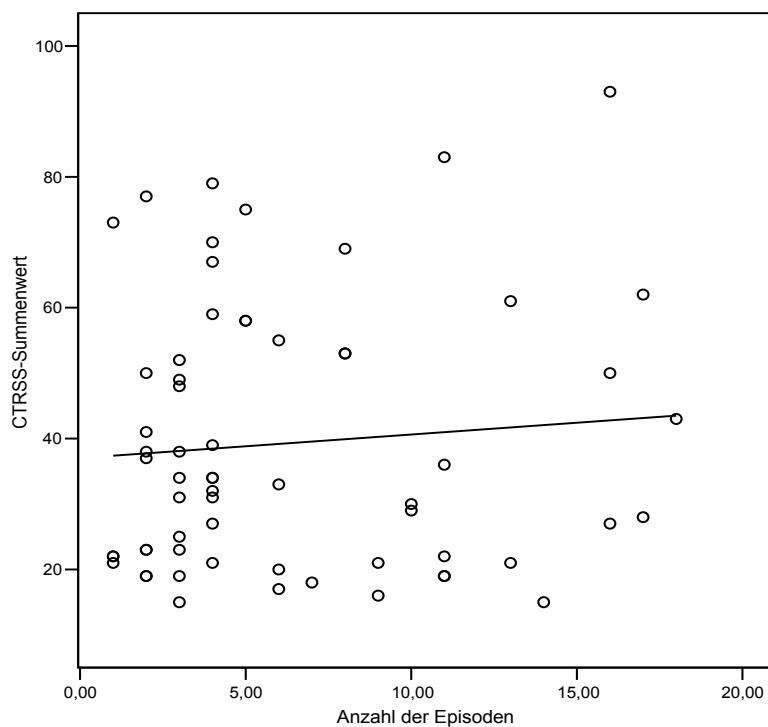


Abb. 10: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen CTRSS-Summenwert und Anzahl der Episoden

4.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Einfluss von klinischen Variablen auf den Atrophiegrad

Fasst man die Ergebnisse der Abschnitte 4.6.1 bis 4.6.4 zusammen, ist hinsichtlich der Variablen „affektive oder psychotische Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades“ sowie „Anzahl der aufgetretenen Episoden“ kein Zusammenhang zur Höhe

des CTRSS-Wertes und dadurch zum Ausmaß der Hirnatrophie nachweisbar. Das Vorhandensein eines Alkoholabusus war statistisch nur im Sinne eines Trends mit einem höheren CTRSS-Summenwert assoziiert. Eine deutliche Assoziation eines höheren Alters bei Erstmanifestation mit einem höheren CTRSS-Summenwert verschwand bei Kontrolle für das aktuelle Alter bei Durchführung der CT-Aufnahmen. Es ist keine Differenz zwischen den diagnostischen Untergruppen bezüglich der untersuchten klinischen Variablen ersichtlich. Bei den durchgeführten Varianzanalysen zeigte sich in keiner der Varianzanalysen ein Einfluss der Variable „Diagnostische Gruppe“. Hingegen fand sich durchweg ein hochsignifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Kovariaten „Alter“ und dem Atrophiegrad. Weiterhin blieb auch der Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und höherem CTRSS-Wert bei Kontrolle für die einzelnen klinischen Variablen erhalten; lediglich bei Kontrolle für die Variable Alkoholabusus war der Einfluss des Geschlechts auf den CTRSS-Summenwert nur noch von marginaler Signifikanz. Patienten mit Verwandten ersten Grades, welche ebenfalls an einer affektiven Störung oder Psychose litten, erkrankten signifikant früher. Die Patientenzahl mit positiver Familienanamnese ist jedoch vergleichsweise klein.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die kranialen Computertomografien von 5 Patientengruppen gegenüber gestellt: von bipolar affektiv und schizoauffektiv Erkrankten mit gemischten und nichtgemischten Episoden sowie von unipolar affektiv Erkrankten. Trotz der unterschiedlichen klinischen Verläufe der Krankheitsbilder liegen bisher nur wenig differenzierende biologische Befunde vor und die Ursachen dieser Störungsbilder sind noch weitgehend unklar. Es war deshalb Ziel dieser Arbeit, eventuelle hirmorphologische Unterschiede festzustellen, um damit zum besseren Verständnis dieser Erkrankungen beizutragen.

Zahlreiche CT-Studien zum Vergleich affektiver Störungen mit schizophrenen Patienten oder Gesunden fielen kontrovers aus (siehe Einleitung). Es existieren aber keine Studien, welche gezielt die diagnostischen Untergruppen der affektiven und schizoauffektiven Störungen miteinander vergleichen. Ein Schwerpunkt der vorliegenden Studie lag auf dem Vergleich der gemischten mit den nichtgemischten

Zuständen, da es bis jetzt noch keine systematischen Untersuchungen zu Unterschieden in der Hirnmorphologie beider Gruppen gibt.

Die Patienten mit gemischten Episoden weisen eine schlechtere Prognose auf (siehe McElroy, 1992) und sprechen therapeutisch schlechter auf Lithium an, als die Patienten mit nichtgemischten Episoden. Möglicherweise sind hier andere Pathomechanismen wirksam als bei Patienten mit nichtgemischten Episoden.

Da mehrere Studien (siehe Garcia-Toro, 2001; Bilder, 1999) funktionelle und anatomische Abweichungen der physiologischen Hirnasymmetrie in den untersuchten Gruppen beschreiben, wurde dieser Aspekt mit einbezogen.

Als Datenbasis standen die kranialen Computertomografien von insgesamt 82 Patienten (BAG n=12, BSAG n=18, BANG n=17, BSANG n=16, Unipolar n=19) zur Verfügung. Die Patienten mit bipolaren Verlaufsbild entstammen der HABILOS (Halle Bipolarity Longitudinal Study). Die unipolar affektiv Erkrankten entstammen dem „Affektivitätsprojekt“ der Martin-Luther-Universität (siehe Methodik).

Eine gesunde Kontrollgruppe wurde nicht gebildet, da die Zielstellung der vorliegenden Arbeit darin bestand, die erkrankten Gruppen gezielt miteinander zu vergleichen.

Die Auswertung der CT-Bilder erfolgte visuell mit der CTRSS (Computed Tomography Rating Scale for Schizophrenia, Smith et al. 1997).

5.1 Angewandtes Verfahren

Die Bilder wurden anhand der Computerized Tomography Rating Scale for Schizophrenia (CTRSS) ausgewertet. Sie wurde 1997 von Smith et al., basierend auf einer Studie zur Auswertung der Demenz (Le May et al., 1986; Davis et al., 1992) entwickelt. Diese Methode beurteilt die Atrophiegrade verschiedener Hirnregionen mittels einer Punkteskala anhand von Vergleichsfotografien. Die Vergleichsfotografien der CTRSS enthielten CT-Bilder von gesunden Probanden bis zu Patienten mit schweren atrophischen Veränderungen. Am Ende werden die einzelnen Punkte einer jeden Hirnregion als Summenwert zusammengefasst. Obwohl sie für die Krankheit Schizophrenie entwickelt wurde, ist sie dennoch für andere Erkrankungen anwendbar.

Die Entscheidung fiel für diese Methode zur Beurteilung der CT Bilder, da sie sich in früheren Untersuchungen als reliabel und valide erwies. (Smith 1997, Malla 2002).

Bei unserer Studie zeigte sich ebenfalls eine Interraterreliabilität von über 0,8 bei sieben von acht beurteilten Hirnregionen. Bei der Beurteilung der Sylvischen Fissur, welche aufgrund der gefundenen Links-Rechts-Unterschiede eine besondere Rolle spielte, ergab sich sogar eine Interraterreliabilität von 0,95.

Schneller als andere Auswertungsmethoden (z.B. Berechnung des Ventrikel-Hirn-Quotienten, Ausmessungen) erlaubt die CTRSS eine zuverlässige Beurteilung von Routine CT-Aufnahmen, unabhängig vom Untersucher und mit nur minimaler Beeinflussung durch die Scanaufnahme (Smith et al., 1997).

Die Magnetresonanztomografie könnte wahrscheinlich Hirnveränderungen genauer aufzeigen. Sie war jedoch zum Zeitpunkt der Datenerhebung kein Routineprogramm zur Evaluierung affektiver Störungen und die Anzahl der untersuchten Patienten wäre für eine statistische Auswertung sehr gering. Um entsprechend der Aufgabenstellung eine möglichst repräsentative und einheitliche Stichprobe zu erhalten, war es notwendig, die Untersuchung auf die Anwendung der CT-Bilder zu beschränken.

Da keine gesunde Kontrollgruppe vorhanden war, führt dies zu einer gewissen Limitierung der Interpretation der Ergebnisse.

5.2 Vergleich des Atrophiewertes zwischen den Gruppen

Die Angaben in der Literatur über Atrophiegrade bei Vergleichen von Patienten mit affektiven Störungen einerseits und Gesunden bzw. an Schizophrenie Erkrankten andererseits differieren. So wurde in einigen Untersuchungen von ventrikulären sowie kortikalen Atrophien im CT bei affektiv Erkrankten im Vergleich zu Kontrollen berichtet (u.a. Pearlson und Veroff, 1981; Nasrallah, 1982; Dolan, 1985). Die Mehrzahl der Studien konnte nur geringfügige Differenzen nachweisen (Metaanalyse Elkis, 1995; Bearden, 2001).

Wiederholt wurde über eine signifikante ventrikuläre Vergrößerung bei Patienten mit Schizophrenie berichtet (siehe Weinberger, 1982; Iacono, 1988; Elkis, 1995), wobei die Angaben über die betroffenen Ventrikel (Seiten- oder dritter Ventrikel) divergieren. Warum signifikante Atrophien im Vergleich zu Kontrollen in einigen Studien festgestellt wurden und in anderen nicht, ist ebenso unklar wie die Antwort auf die Frage der Ursache dieser Atrophie (siehe Einleitung).

In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich weder die Gesamttrophiewerte noch die Werte für die kortikale und die ventrikuläre Atrophie in den einzelnen Krankheitsbildern signifikant voneinander.

In allen Vergleichsgruppen existierte eine positive Korrelation mit dem Alter. Aufgrund der vergleichbaren Alterszusammensetzung in den einzelnen Gruppen ist jedoch der Einfluss des Alters für die Vergleiche der diagnostischen Gruppen nicht relevant. Als Bestätigung dieser Einschätzung blieb auch in einer Varianzanalyse mit dem aktuellen Alter als Kovariate der Einfluss des Faktors „Diagnose“ nicht signifikant.

Den größten Mittelwert des Gesamttrophiewertes zeigte die Gruppe der bipolar schizoaffektiv gemischt Erkrankten. Bei dieser Gruppe konnte numerisch (aber nicht statistisch gesichert) eine größere kortikale Atrophie im Vergleich zu den bipolar schizoaffektiv Erkrankten mit nichtgemischten Episoden nachgewiesen werden. Verifizierte eine an einer größeren Anzahl von Patienten durchgeführte Untersuchung dieses Ergebnis, könnte die größere kortikale Atrophie ein morphologisches Korrelat für die schlechtere Prognose der Patienten mit gemischten Episoden sein.

Der Vergleich der Patienten mit affektiv gemischten Episoden und affektiv nichtgemischten Episoden erbrachte keinen gleichartigen Trend.

Uni- und bipolar Erkrankte zeigten keine Differenzen in der Ventrikelerweiterung und der kortikalen Atrophie. Diese beiden Gruppen wurden bislang wenig in Studien miteinander verglichen. Dolan (1986) konnte weder bei der ventrikulären noch bei der kortikalen Atrophie Unterschiede nachweisen. Schlegel und Kretzschmar (1987), welche nur die Ventrikel verglichen, fanden ebenfalls keine Unterschiede.

Keine Studie konnte bisher einen morphologischen Unterschied bei affektiven und schizoaffektiven Erkrankungen im CT feststellen (Rieder, 1983; Dewan, 1988; Gewirtz, 1994; Honer, 1995). Unsere Ergebnisse bestätigen dies. Ob der fehlende Unterschied im Atrophiegrad ein hinreichender Beleg dafür ist, dass die schizoaffektiven Erkrankungen hinsichtlich ihrer Pathologie näher an den affektiven als an den schizophrenen Erkrankungen stehen, ist derzeit noch nicht zu entscheiden. Im Vergleich zu Kontrollen war bei Schizophrenen häufiger als bei affektiv Erkrankten eine Ventrikelvergrößerung im CT nachweisbar (Metaanalyse Elkis, 1995; Weinberger, 1982; Iacono, 1988). Oft konnten aber keine Unterschiede beim direkten Vergleich von CT-Bildern schizophrener und schizoaffektiv Erkrankter

gefunden werden (Rieder, 1983; Gewirtz, 1994; Honer, 1995). Hinsichtlich ihrer Symptomatik und Prognose stehen die schizoaffektiven Erkrankungen zwischen den Schizophrenien und affektiven Störungen (Marneros, 2000).

Da sich keine der diagnostischen Gruppen hinsichtlich ihrer makroskopisch sichtbaren Hirnatrophie stark voneinander unterschied, können die vorliegenden Befunde nicht wesentlich zur Beantwortung der Frage nach der Ursache des unterschiedlichen klinischen Verlaufs der Krankheitsbilder beitragen.

Der nichtgefundene Unterschied könnte aber die Kontinuumshypothese (siehe Einleitung) untermauern, denn wenn die untersuchten Störungen als Untergruppen eines gemeinsamen Krankheitsbildes aufgefasst werden, ist es unwahrscheinlich große anatomische Unterschiede in der Hirnstruktur zu finden.

In der gesamten Gruppe sowie in den einzelnen Untergruppen war ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts zu verzeichnen. Auch wenn mehr Frauen an depressiven Störungen erkranken (Müller, 2000), ist unsere Teilstichprobe nicht repräsentativ und das Geschlechterverhältnis kann in dieser Stichprobe nicht interpretiert werden. Da die Ungleichverteilung der Geschlechter in allen diagnostischen Untergruppen ähnlich war, kann sie für die statistische Auswertung vernachlässigt werden. In Übereinstimmung mit dieser Einschätzung zeigte sich auch in der durchgeführten Varianzanalyse mit dem Geschlecht als Kovariate kein signifikanter Einfluss der Diagnose.

Es zeigte sich in unserer Untersuchung jedoch eine größere Hirnatrophie bei den männlichen Patienten. In einer Studie von Andreasen et al. (1990) wurden unipolare und bipolare Patienten mit einer Kontrollgruppe verglichen. Nur bei den männlichen bipolaren Patienten war eine Ventrikelvergrößerung nachweisbar.

Die Autoren fanden keinen Zusammenhang zu klinischen Variablen.

Der Geschlechtseinfluss wurde in unserer Arbeit allerdings nicht mehr signifikant, wenn man als Kovariate den Alkoholabusus in die Varianzanalyse mit einbezog. Somit ist der Einfluss des Geschlechts teilweise auf die höhere Häufigkeit des Alkoholabusus bei Männern zurückzuführen.

Wie allgemein bekannt, nahm auch in der vorliegenden Studie mit zunehmendem Alter die Hirnatrophie zu.

Zusammenfassend konnten keine Hinweise darauf gefunden werden, dass sich affektive und schizoaffektive Patienten bzw. Patienten mit und ohne gemischte Episoden bezüglich ihrer Hirnmorphologie unterscheiden. Das Auftreten der

Krankheit als uni- oder bipolar zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf den hier untersuchten Bereich der Hirnmorphologie.

Auch wenn einzelne Studien Unterschiede in der Hirnmorphologie beim Vergleich von einzelnen Diagnosegruppen fanden, scheinen diese subtil und nicht ohne weiteres replizierbar. Die Frage nach der Ursache dieser Atrophien muss noch unbeantwortet bleiben.

5.3 Vergleich der linken und rechten Großhirnhemisphäre

Der Vergleich der Atrophiewerte der linken und rechten Hemisphäre unserer Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied in der kortikalen (äußeren) und der ventrikulären (inneren) Atrophie. Bei der linken Hemisphäre war jedoch eine ausgeprägtere Atrophie als bei der rechten zu verzeichnen. Bei der Untersuchung der einzelnen kortikalen Hirnregionen (Frontal-, Temporal-, Parietal-, Okzipitallappen und Sylvische Fissur) war dieser Unterschied nur für die Sylvische Fissur signifikant. Der Unterschied trat unabhängig vom Alter, Ersterkrankungsalter, Diagnose und Gesamtatrophiewert beider Hirnhälften auf. Nach der Kontrolle für das Geschlecht war dieser Unterschied nur für Frauen signifikant. Der numerische Rechts-Links-Unterschied bei Männern und Frauen war jedoch vergleichbar. Zudem zeigte das 95%ige Konfidenzintervall eine starke Überlappung, so dass der Unterschied bei einer gleichen Geschlechtsverteilung der Stichprobe möglicherweise auch bei Männern signifikant würde.

Die Asymmetrie der Sylvischen Fissur trat unabhängig von der Diagnose und unabhängig vom Vorhandensein gemischter Episoden auf.

Es traten keine weiteren Seitendifferenzen in anderen Hirnregionen auf.

Es wurden schon zahlreiche Studien zur Lateralisierung der Hirnhemisphären durchgeführt. So scheint es bei Vergleichen von Asymmetrien, dass Männer stärker ausgeprägte Asymmetrien frontal und okzipital als Frauen aufweisen, was mit der stärkeren funktionellen Lateralisierung des Gehirns bei Männern zusammenhängt. Die beobachteten Unterschiede sind jedoch sehr diskret (Supprian und Kalus, 1996) und eher funktioneller Art, so dass sie im CT nicht sichtbar sind.

Die Asymmetrie der Sylvischen Fissur bei Gesunden ist eine der ersten beschriebenen anatomischen Asymmetrien. Die Sylvische Fissur ist links im Verlauf mehr horizontal und länger als rechts, wo sie als scharfe Kurve verläuft (Kertesz,

1994). In postmortem Studien konnte gezeigt werden, dass der horizontale Anteil der Sylvischen Fissur links doppelt so groß ist wie rechts. Das anteriore Segment der Sylvischen Fissur weist keine Links-Rechts-Asymmetrien und der hintere Anteil nur minimale Seitenunterschiede auf (Witelson et al., 1992). Die unterschiedliche Größe des horizontalen Anteils der Sylvischen Fissur könnte den Links-Rechts-Unterschied, welchen wir in unserer Studie sahen, erklären. Andererseits gehört die Sylvische Fissur zum lateralen frontotemporalen Kortex, liegt über den Basalganglien (Nucleus caudatus und Putamen) und der Insula. Letztere gehört zum limbischen Assoziationsgebiet, welches mit verantwortlich ist zur Abschätzung von Emotionen, für das soziale Verhalten und die Motivation (Schiebler et al., 1997). Bei Patienten mit depressiven Störungen konnten zudem schmalere Volumina im Nucleus caudatus und Putamen nachgewiesen werden. Allerdings differieren die Ergebnisse der Studien hinsichtlich der Seitenlokalisation. Eine Studie sah eine erhöhte linksseitige Atrophie, eine andere beidseits die gleiche Volumenminderung (Steffens und Krishnan, 1998).

Bei psychiatrischen Erkrankungen wurden vor allem schizophrene Patienten auf Auffälligkeiten in beiden Hemisphären mit ihren lateralisierten Funktionen untersucht. Diese Patienten scheinen ausgeprägtere links- als rechtshemisphärische Störungen aufzuweisen, was vor allem bei Studien, welche Händigkeit und Sprache untersuchten, auffiel. Man nimmt für diese Alterationen der Hemisphärenlateralisierung eine neuronale Entwicklungsstörung an (Sauer und Weisbrod, 2000).

Honer et al. (1995) fanden in ihrer Familienstudie zur Schizophrenie bei den erkrankten Mitgliedern linksseitig eine Erweiterung des hinteren Drittels der Sylvischen Fissur im CT und bei nicht erkrankten Familienmitgliedern rechtsseitig. Malla et al. (2002) beobachteten bei Patienten mit einer ersten Episode der Schizophrenie im CT eine signifikant größere Sylvische Fissur links als rechts. Bei chronisch Erkrankten war dieser Seitenunterschied nicht mehr signifikant. Sie schlossen daraus, dass die physiologische Asymmetrie der Sylvischen Fissur im Laufe der Krankheit durch eine zunehmende rechtsseitige Atrophie verloren geht. Diese Studie war allerdings keine Verlaufsbeobachtung sondern ein Vergleich von zwei Patientengruppen.

Sommer et al. (2001) zeigten dagegen in ihrer Metaanalyse eine verminderte Asymmetrie der Sylvischen Fissur bei schizophrenen Patienten und Abweichungen

in der Asymmetrie im Frontal-und Okzipitallappen. In dieser Analyse war der Links-Rechts-Unterschied der Sylvischen Fissur nur bei der gesunden Kontrollgruppe signifikant. Auch Falkai et al. (1992) wiesen eine verminderte Asymmetrie der Sylvischen Fissur bei schizophrenen Patienten nach.

Auch bei affektiven Erkrankungen gibt es unterschiedliche Angaben zur zerebralen Asymmetrie. Einige sahen keinen Unterschied im Vergleich zu Kontrollen, andere berichteten von einer verminderten Asymmetrie bei Patienten mit einer Manie oder sogar von einer verstärkten Asymmetrie bei Patienten mit bipolaren Störungen (Nasrallah, 1989).

In ihrer MRT-Studie von Patienten mit depressiven Störungen und einer Kontrollgruppe berichteten Pujol et al. (2002) von signifikanten Vergrößerungen des Liquorvolumens besonders um die linke Sylvische Fissur. Andere Studien sahen ebenfalls eine Vergrößerung der Sylvischen Fissur (Rabins, 1991; Wurthmann, 1995). Wurthmann et al. (1995) verglichen in ihrer CT-Studie Patienten mit geriatrischer Depression, primärer degenerativer Demenz und gesunde Kontrollpersonen. Nur die depressiven Patienten zeigten eine signifikante Vergrößerung der linken Sylvischen Fissur im Vergleich zu den Gesunden. In einer MRT-Studie von Bilder et al. (1999) wurden die zerebralen Volumina präfrontal, temporal und occipitoparietal von schizophrenen und affektiven Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer Seitenunterschiede verglichen. Die schizophrenen Patienten wiesen dabei die geringsten und die gesunde Gruppe die stärksten Links-Rechts-Asymmetrien auf. Die Patienten mit affektiven Störungen nahmen eine Mittelstellung ein.

In PET-Studien (u.a. Martinot, 1990; Kimbrell, 2002) wird regelmäßig von verminderten Aktivitäten bei affektiven Störungen v.a. frontal und um die Inselregion berichtet, welche von der Sylvischen Fissur überdeckt wird.

Ein weiterer Aspekt der zerebralen Asymmetrie ist die Händigkeit, da sie einen indirekten Hinweis auf die anatomische und physiologische Hirnasymmetrie gibt (Taylor und Amir, 1995). Die groß angelegte Studie von Taylor und Amir verglich die Händigkeit von schizophrenen, schizoaffektiven und affektiven Patienten mit Gesunden und fand bei schizoaffektiven Patienten den geringsten Anteil an Rechtshändern. Die schizophrenen und affektiven Patienten unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Händigkeit und Psychopathologie gestellt werden, so dass die Schlussfolgerung

gezogen wurde, dass die Händigkeit bei Studien von Psychosen eine untergeordnete Rolle spielt.

Die in unserer Studie gefundenen signifikanten Unterschiede zwischen linker und rechter Sylvischer Fissur lassen aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe nur bedingt darüber Aussagen zu, ob die größere linke Sylvische Fissur Ausdruck der physiologischen Links-Rechts-Divergenz ist oder ob die Erkrankten eine stärkere linksseitige Atrophie perisylvisch aufweisen. Eine Studie mit einer Kontrollgruppe und Konzentration auf die Sylvische Fissur könnte hier Klarheit bringen.

5.4 Einflussvariablen auf den Summenwert der Atrophie und die Diagnose

Verschiedene Parameter haben einen negativen Einfluss auf die Prognose affektiver und schizoaffektiver Erkrankungen, wie zum Beispiel eine Komorbidität mit Alkoholabusus, frühes Ersterkrankungsalter, das gehäufte familiäre Auftreten dieser Erkrankungen und häufige Krankheitsepisoden (Marneros, 2004). Um zu überprüfen, ob Patienten mit diesen Parametern ein eventuelles biologisches Korrelat dazu aufweisen, dass heißt eine vermehrte Hirnatrophie zeigen, wurden sie mit Patienten ohne das jeweilige Einflussmerkmal verglichen. Es galt die Hypothese zu überprüfen, dass Patienten mit diesen Einflussvariablen und damit schlechterer Prognose einen höheren Atrophiewert zeigen. Alter und Geschlecht mussten gegebenenfalls kontrolliert werden. Gleichzeitig wurde für die unterschiedlichen diagnostischen Gruppen der bipolaren Störungen die Häufigkeit des Vorkommens dieser Merkmale untersucht.

Weiterhin wurde der Einfluss der Familienanamnese, das heißt der Zusammenhang des Auftretens von affektiven Störungen oder anderen Psychosen bei Verwandten ersten Grades mit der zerebralen Atrophie untersucht, um Hinweise auf eine Interaktion genetischer und morphologischer Parameter zu gewinnen.

Für die Gruppe der Patienten mit unipolarer Diagnose waren die entsprechenden klinischen Angaben nicht vollständig verfügbar, so dass sich nachfolgende Ausführungen nur auf Patienten mit bipolarer Diagnose beziehen.

5.4.1 Alkoholabusus

Eine Komorbidität von psychotischen Störungen und Substanzmissbrauch wird sehr häufig beobachtet.

Die Lebenszeitprävalenz bei allen psychotischen Störungen für einen komorbiden Substanzmissbrauch liegt zwischen 40-60% (Kavanagh, 2004). Chronischer Alkoholabusus ist oft mit einer depressiven Symptomatik verbunden und scheint in manchen Fällen eine Depression erst auszulösen (Kavanagh, 2004).

In einer anderen Studie gaben 20% der Patienten mit Erkrankungen aus dem bipolaren Spektrum einen Alkoholmissbrauch gegenüber 8% der Kontrollgruppe an (Angst, 1998). Patienten mit gleichzeitigem Alkoholmissbrauch scheinen ein früheres Ersterkrankungsalter sowie eine erhöhte Suizidrate aufzuweisen (Brieger, 2000).

In unserer Studie bestand bei 22,2% der untersuchten Patienten ein Alkoholabusus. Die Patienten mit Alkoholkonsum waren überwiegend männlich. Das Ersterkrankungsalter unterschied sich in den Gruppen mit und ohne Abusus nicht.

Es traten in keiner Diagnosegruppe gehäufte Fälle von Alkoholabusus auf, obwohl z.B. Himmelhoch et al. (1976) einen häufigeren Substanzabusus bei den gemischten Formen als bei den rein affektiven bzw. schizoaffektiven Krankheitsbildern fand.

Der mittlere Atrophiewert war bei den Patienten mit positiver Alkoholanamnese größer als bei den Patienten mit negativer Anamnese. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Der Trend zu einer größeren Atrophie bei den Patienten mit Alkoholabusus spricht für die allgemeinen atrophischen Hirnveränderungen der alkoholkranken Patienten (Gleixner und Müller, 2001).

Der signifikante Einfluss des Geschlechts auf die Hirnatrophie ging nach der Kontrolle für den Alkoholabusus verloren. Dieser Befund wurde schon ausführlich unter 5.2 diskutiert.

5.4.2 Ersterkrankungsalter

Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter von Personen mit affektiven Störungen liegt bei der bipolaren Form bei 25-30 Jahren und der unipolaren Form bei 30-40 Jahren. Letztere beginnt bei Frauen im Mittel zehn Jahre früher als bei Männern (30 vs. 40 Jahre).

Die bipolar schizoaffektive Erkrankung manifestiert sich zwischen 25 und 30 Jahren und die unipolare zwischen 30 und 33 Jahren. Bei den schizoaffektiven Störungen

gibt es einen deutlichen Geschlechtseinfluss, das heißt Frauen erkranken später als Männer (Angst, 1986).

In unserer Stichprobe lag das Ersterkrankungsalter für die bipolar affektiven bei durchschnittlich 37 Jahren und für die bipolar schizoaffektiven Patienten bei 31 Jahren. Das mittlere Ersterkrankungsalter für Männer mit schizoaffektiven Störungen betrug 27 Jahre und für Frauen 33 Jahre. Auch wenn der Unterschied nicht signifikant war, so zeigt sich, dass Frauen bei der Ersterkrankung tendenziell älter sind. Bei den bipolar affektiv Erkrankten unterschied sich das Ersterkrankungsalter hinsichtlich des Geschlechts nicht so stark (38 Jahre für Männer vs. 36 Jahre für Frauen).

Wir wollten die Hypothese prüfen, ob Patienten mit frühem Ersterkrankungsalter einen höheren Atrophiewert aufweisen, da man als mögliche Ursache der Schizophrenie in den letzten Jahren eine Störung in der Entwicklung des Nervengewebes annimmt, das heißt, dass ätiologische und pathologische Faktoren lange vor Krankheitsausbruch bzw. schon während der Schwangerschaft die normale neuronale Entwicklung beeinträchtigen. Wenn das Hirngewebe schon frühzeitig geschädigt ist, könnte sich dies als Atrophie darstellen. Studien bei Kindern, die im späteren Lebensverlauf an Schizophrenie erkrankten, zeigten frühzeitig motorische, kognitive, soziale und emotionale Abweichungen (Pantelis, 2003). Dies kann ein Hinweis auf schon stattgehabte Schädigungen sein.

Bei affektiven Störungen zeigen Untersuchungen, dass Einflüsse in der frühen Entwicklung zur Erkrankung führen können. Retrospektive Studien ergaben wie bei der Schizophrenie in der Kindheit motorische Entwicklungsverzögerungen und schlechtere Schulleistungen bei Patienten mit späteren affektiven Störungen (Palomo, 2002). Eine andere Studie die für eine Entwicklungsstörung sprechen könnte, zeigte einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und der Prädisposition für eine Depression beim männlichen Geschlecht (Thompson, 2001).

Auch die histologischen Veränderungen könnten Hinweise auf frühzeitig stattfindende Störungen geben. Mehrere Studien sahen vor allem im anterioren cingulären und präfrontalen Kortex eine Veränderung der Zellzusammensetzung. Es zeigte sich eine Verminderung der Anzahl und der Dichte von Gliazellen bei bipolaren Erkrankungen und familiärer Major Depression. Andere Studien fanden eine verminderte Anzahl von Pyramidenzellen nicht jedoch von Gliazellen. Alle bis jetzt gefundenen histologischen Veränderungen bedürfen noch weiterer Abklärung

hinsichtlich der Replizierbarkeit und der Kontrolle für mögliche konfundierende Variablen (Harrison, 2002).

Drevets et al. (1997) beobachtete im Frontallappen bei 40% der Patienten mit familiären affektiven Störungen eine Verkleinerung der subgenualen Region im Vergleich zu Kontrollen. Das verminderte Volumen war vor allem linksseitig auffällig. (Harrison, 2002). Eine Studie von Vita (1988) beschreibt eine progrediente Ventrikelerweiterung bei bipolar affektiv Erkrankten und eine andere Studie (Woods, 1990) konnte diesen Befund nicht bestätigen. MRT-Studien von u.a. Coffey et al. (1993), Kumar et al. (1998) und Almeida (2003) fanden bei Patienten mit einer Altersdepression (Ersterkrankungsalter >60 Jahre) rechtsseitig kleinere Frontallappenvolumina als bei ihrer Kontrollgruppe. In der Studie von Almeida (2003) waren die linksseitigen Frontallappenvolumina und das Gesamthirnvolumen beim Vergleich der Patienten mit Altersdepression, Patienten mit frühzeitigem Erkrankungsbeginn und der gesunden Kontrollgruppe gleich. Dies spräche gegen die Hypothese, dass Patienten mit frühem Ersterkrankungsalter eine größere Atrophie aufweisen.

Ein Einfluss der bisherigen Behandlung auf diese unterschiedlichen Veränderungen scheint unwahrscheinlich. Es konnte noch kein makroskopisch sichtbarer Effekt nach der Behandlung mit Lithium oder ECT nachgewiesen werden (Harrison, 2002; Kolbeinsson, 1986). Nach der Therapie mit SSRI konnten nur metabolische Veränderungen mittels PET festgestellt werden (Saxena, 2002; Brody, 1999).

Die Hypothese, dass affektive Störungen auf entwicklungsbedingten Pathologien beruhen, ist noch relativ wenig erforscht und wird erst in Zukunft klare Antworten liefern können. Wenn sie zutreffen sollte, wären damit auch die bisher beschriebenen makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen erklärbar. Es ist auch nicht bekannt, ob diese Hypothese auf alle Patienten zutrifft oder nur auf die Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn.

In unserer Arbeit zeigte sich kein Einfluss des Ersterkrankungsalters auf den Summenwert.

In unserer Studie gab es nur einen Patienten mit bipolarer Störung und einem Ersterkrankungsalter von über 60 Jahren. Vergleiche lassen sich damit nicht berechnen.

5.4.3 Auftreten von affektiven Störungen und anderen Psychosen bei Verwandten

Die erhöhte familiäre Häufigkeit von affektiven und schizoaffektiven Störungen ist seit langem bekannt. Verwandte 1. Grades von Patienten mit affektiv unipolaren Störungen weisen eine erhöhte Prävalenz für dieselbe Erkrankung von 16% auf, bei einer kaum erhöhten Rate für bipolare Erkrankungen (Prävalenz 1,5%). Verwandte von Patienten mit affektiv bipolaren Störungen zeigten ebenso eine hohe Prävalenz für unipolare Erkrankungen von 14% und eine etwas erhöhte Prävalenz für bipolare Störungen von 4,5% (Faraone, 2003).

Bei den schizoaffektiv Erkrankten wiesen Verwandte gleichfalls ein erhöhtes Risiko für bipolar affektive Erkrankungen auf (Prävalenz 4,5%). Verwandte von bipolar affektiv Erkrankten zeigten jedoch kein gehäuftes Auftreten von schizoaffektiven Erkrankungen (Smoller, 2003).

Das gehäufte Auftreten dieser Erkrankungen bei Verwandten könnte ein Hinweis auf einen genetischen Einfluss der Erkrankung sein.

In unserer Studie gab es bei 11,1% aller Patienten affektive Störungen oder Psychosen bei Verwandten ersten Grades. Die höchste Rate wies die Gruppe der Patienten mit bipolar affektiv-gemischter Störung auf mit 16,7%.

Ein Nebenbefund unserer Arbeit war, dass sich das Ersterkrankungsalter beider Gruppen signifikant voneinander unterschied. Patienten bei denen affektive Störungen auch in der Verwandtschaft nachgewiesen wurden, erkrankten im Mittel 12 Jahre früher als die anderen Patienten. Ein Nachteil unserer Studie ist die geringe Fallzahl von nur sieben Patienten, die eine positive Familienanamnese besaßen.

Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So sahen z. B. Rice et al. (1987) eine enge Beziehung zwischen dem Ersterkrankungsalter von Patienten mit bipolar affektiven Erkrankungen und dem Risiko bei Verwandten ersten Grades, an ebendieser Störung zu erkranken und Pauls et al. (1992) fanden eine erhöhte Lebenszeitprävalenz für Verwandte ersten Grades von Patienten, die erste affektive Symptome bereits im Jugendalter aufwiesen.

Ein Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese für affektive Störungen oder Psychosen und erhöhten Atrophiewerten konnte in einer Varianzanalyse nicht gefunden werden.

5.4.4 Episodenanzahl

Es ist schwierig, genaue Angaben über die durchschnittliche Anzahl der Krankheitsepisoden in den einzelnen Krankheitsbildern zu machen, da sie von der bisherigen Dauer der Krankheit und der erfolgten Therapie abhängt.

In der Regel zeigen die bipolaren Verlaufsformen mehr Episoden als die unipolaren Formen (Marneros, 2004). Bei den gemischten Formen kommt es sehr selten vor, dass im Laufe des Lebens nur gemischte Episoden auftreten (Marneros, 2004).

Im Krankheitsverlauf tritt einigen Autoren zufolge eine Phasenakzeleration und Verkürzung der freien Intervalle auf. Ein Erklärungsmodell ist das des „Kindling“. Dieses Modell wurde zur Erklärung von Anfallsleiden entwickelt und wird als Modell für das episodische Auftreten von bipolaren Störungen herangezogen. Intermittierende chemische und elektrische Stimuli produzieren zunehmende neuronale Depolarisationen im Gehirn und bewirken einen Prozess der Sensitivierung (Ghaemi, 1999). Die ersten manischen Phasen werden z. B. häufig durch externe Einflussfaktoren ausgelöst, während spätere unabhängig von äußeren Faktoren auftreten. Es sind noch keine neurobiologischen Korrelate gefunden worden, welche die verstärkte Reaktion erklären könnten (Berns und Nemeroff, 2003).

Die in unserer Arbeit untersuchten bipolar affektiven und schizoaffektiven Patienten wiesen im Mittel sechs Krankheitsepisoden auf, wobei sich die Gruppe der affektiv Erkrankten nicht in der Häufigkeitsverteilung von der Gruppe der schizoaffektiv Erkrankten unterschied. Es bestand auch kein Unterschied in der Episodenanzahl zwischen Patienten mit gemischten und nichtgemischten Episoden.

Um zu überprüfen, ob häufige Episoden einen Einfluss auf den Atrophiegrad haben oder ob die verstärkte Atrophie die Zunahme der Episoden begünstigt, korrelierten wir den Gesamtatrophiewert mit der Episodenanzahl und konnten keinen Zusammenhang finden. Auch in der durchgeführten Varianzanalyse zeigte sich kein signifikanter Einfluss.

Dieser negative Befund stützt die Auffassung, dass das neurobiologische Korrelat dieses „Kindlings“ wohl im mikroskopischen und biochemischen Bereich zu suchen ist.

Zusammenfassend gesagt lassen die anamnestischen Angaben von Alkoholabusus, Ersterkrankungsalter, Episodenanzahl und Nachweis von affektiven Störungen und

Psychosen bei Verwandten ersten Grades keinen Zusammenhang zum Grad der Hirnatrophie erkennen. Patienten mit Nachweis einer affektiven Störung bzw. Psychose bei Verwandten ersten Grades wiesen ein signifikant früheres Ersterkrankungsalter auf als Patienten mit negativer Familienanamnese.

Die anderen Gruppenvergleiche ließen keine Signifikanz erkennen.

6. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist eine Anzahl von Limitierungen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind.

Dazu gehört die unausgeglichene Geschlechterverteilung mit einem Überwiegen weiblicher Patienten in allen diagnostischen Gruppen. Da in jeder einzelnen Untergruppe eine Verteilung von männlichen zu weiblichen Patienten im Verhältnis 1:3 bestand, ergeben sich für die statistische Berechnung keine Konsequenzen. Die Geschlechterverteilung kann jedoch ein Hinweis für eingeschränkte Repräsentativität der Stichprobe sein, da z.B. für bipolar affektive Störungen ein annähernd ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis beschrieben wird (Gleixner und Müller, 2000). Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus dem Nichtvorhandensein einer gesunden Kontrollgruppe. Hauptziel dieser Arbeit war es jedoch, die verschiedenen Patientengruppen miteinander zu vergleichen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ergaben sich daraus gewisse Einschränkungen insbesondere bei der Diskussion um die Links-Rechts-Differenz der Sylvischen Fissur. Eine gesunde Kontrollgruppe hätte hier mehr Klarheit bringen können, ob der gesehene Unterschied physiologisch ist oder Ausdruck einer seitendifferenten Atrophie.

Bei der Untersuchung des Einflusses von anamnestischen und klinischen Parametern auf die Hirnatrophie konnte die Gruppe der Patienten mit unipolaren Erkrankungen nur teilweise einbezogen werden.

Weiterhin handelt es sich um eine retrospektive Studie. Daraus könnte sich ein Selektionsbias ergeben, da Patienten, die schon an anderen Krankenhäusern eine CT-Aufnahme erhalten haben oder schwanger waren, nicht berücksichtigt wurden. Da eine Schädel-CT-Aufnahme jedoch in der Untersuchungsperiode zur Routinediagnostik gehörte, dürfte sich daraus keine große Verzerrung ergeben.

Die CT-Aufnahmen wurden teilweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf durchgeführt, so dass Fragen zum Zeitpunkt des Auftretens bestimmter Merkmale nicht beantwortet werden können.

Die bisherige Therapie wurde nicht berücksichtigt, da die meisten stationären Patienten bereits medikamentös eingestellt sind. Bis jetzt wurde aber noch kein Einfluss von ECT, Lithium oder SSRI auf die Hirnstruktur nachgewiesen, der so stark ist, dass er im CT sichtbar wäre (siehe Harrison, 2002).

Eine weitere Einschränkung könnte die Verwendung eines visuellen Auswerteverfahrens sein. Wir konnten allerdings eine hohe Reliabilität für das Verfahren zeigen.

Bei einer Gesamtzahl von 82 Patienten wiesen die einzelnen diagnostischen Gruppen nur 12-18 Patienten auf. Die „Power“ zur Aufdeckung von Gruppenunterschieden war somit eingeschränkt.

Die Arbeit sollte deswegen als explorative Untersuchung an einer klinischen Stichprobe aufgefasst werden, welche vorhandene Unterschiede aufdeckt, aber nicht zur Hypothesenverifizierung dient.

7. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle verglich die hirnmorphologischen Befunde bei Patienten mit gemischten bipolar affektiven und schizoaffektiven Episoden mit denen von Patienten mit nichtgemischten Episoden sowie unipolar Erkrankten.

Anhand eines standardisierten Auswerteverfahrens wurden retrospektiv die CT-Aufnahmen von insgesamt 82 Patienten untersucht.

Wir konnten beweisen, dass die gewählte Methode ausreichend reliabel ist.

Im Ergebnis war der Vergleich der Atrophiegrade der diagnostischen Untergruppen nicht statistisch bedeutsam verschieden. Numerisch ergab sich bei Patienten mit schizoaffektiv gemischter Diagnose im Vergleich zu den schizoaffektiv nichtgemischt Erkrankten eine größere kortikale Atrophie. Das Ergebnis erreichte aber keine Signifikanz. Die Gegenüberstellung der anderen Diagnosegruppen bot keinen gleichartigen Trend.

Der Seitenvergleich der Hirnhemisphären zeigte einen signifikanten Unterschied der Sylvischen Fissur bei den Frauen unabhängig von ihrer Diagnose. Weitere Gruppenvergleiche waren nicht signifikant.

Patienten mit Verwandten ersten Grades die ebenfalls an einer affektiven Störung litten, zeigten ein signifikant jüngeres Ersterkrankungsalter als Patienten ohne positive Familienanamnese. Dieses Ergebnis trat diagnosenunspezifisch auf und zeigte keinen Zusammenhang zur Hirnmorphologie.

Bei den anderen anamnestischen Angaben waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Die gefundenen Veränderungen können folgendermaßen interpretiert werden:

Hinsichtlich ihrer Atrophiegrade finden sich zwischen gemischten und nichtgemischten Erkrankungen keine Unterschiede. Bei den schizoaffektiven Störungen gibt es eine Tendenz zu größerer kortikaler Atrophie bei den Patienten mit gemischten gegenüber Patienten mit nichtgemischten Episoden. Untersuchungen an größeren Patientengruppen sind erforderlich, um dieses Ergebnis zu verifizieren. Die klinisch unterschiedlichen Verläufe der gemischten und nichtgemischten Formen sind wahrscheinlich durch feinere, im CT nicht sichtbare Veränderungen bedingt.

Der nichtgefundene Unterschied könnte auch eine Bestätigung der Kontinuumshypothese sein, wonach die betrachteten Krankheitsbilder einen gemeinsamen Ursprung haben bzw. zu einer Gruppe gehören. Große Unterschiede in der Hirnmorphologie sind dann eher unwahrscheinlich.

Die Links-Rechts Differenz der Sylvischen Fissur bei Frauen, kann physiologisch bedingt sein. Sie könnte aber auch Ausdruck einer verstärkten perisylvischen Atrophie bei erkrankten Frauen oder einer verminderten Asymmetrie bei erkrankten Männern sein. Hierzu wären Studien mit gesunden alters- und geschlechtsparallelisierten Vergleichsgruppen notwendig. Auf den CT-Aufnahmen der bei uns verwendeten Methode (CTRSS) ist bei keinem Skalenpunkt eine Links-Rechts-Differenz zu sehen. Diese Vergleichsaufnahmen stammen nicht von Patienten mit affektiven oder schizoaffektiven Störungen, so dass es möglich sein kann, dass die beidseits unterschiedliche Atrophie der Sylvischen Fissur für affektive und schizoaffektive Erkrankungen typisch ist.

Patienten bei denen Verwandte ersten Grades ebenfalls an einer affektiven Störung oder einer Psychose leiden, erkranken im Mittel früher. Das gehäufte Auftreten von

affektiven Störungen in der Verwandtschaft ist ein Hinweis auf die genetische Komponente der Erkrankung.

Untersuchungen zu Patienten mit gemischten Episoden im Krankheitsverlauf sind noch relativ rar.

Es gibt keine eindeutigen makroskopischen Auffälligkeiten in der Hirnmorphologie von affektiven und schizoaffektiven Erkrankungen. Die CT-Aufnahmen, welche routinemäßig zum Ausschluss hirnorganischer Erkrankungen durchgeführt werden, erlauben keine Aussage zu den prognostischen Verläufen dieser Krankheit.

Die Krankheitsbilder innerhalb einer diagnostischen Gruppe verlaufen nicht homogen. So können z.B. Patienten mit schizoaffektiv-gemischter Diagnose schizophrene, schizodepressive, manisch-depressiv gemischte, schizomanisch-depressiv gemischte usw. Episoden haben. Vielleicht könnte eine Veränderung der Klassifizierung nach individuelleren Kriterien Erfolg versprechend sein. Hierzu könnte dienlich sein, von morphologischen Veränderungen ausgehend, unabhängig von der Gruppendiagnose Gemeinsamkeiten in der Symptomatik zu finden.

Es erscheint sinnvoll, weitere Untersuchungen zur Ursachenforschung dieser Krankheitsbilder eher im mikroskopischen und funktionellen Bereich zu suchen.

Wir konnten mit unserer Arbeit keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Art der Erkrankung und CT-Befund finden. Die Arbeit sollte deswegen als Forschungsansatz gesehen werden und die methodische und klinische Forschung weitergeführt werden, um letzten Endes eine adäquate Therapie für die betroffenen Patienten zu entwickeln.

8. Literaturangaben

1. Akiskal HS, Benazzi F: Validating Kraepelin's two types of depressive mixed states: "Depression with flight of ideas" and "Excited Depression". *World J Biol Psych* 5 (2) (2004) 107-113
2. Almeida OP, Burton EJ, Ferrier N, McKeith IG, O'Brien JT: Depression with late onset is associated with right frontal lobe atrophy. *Psychol Med* 33 (2003) 675-681
3. Andreasen NC, Swayze VW, Flaum M, Alliger R, Cohen G: Ventricular abnormalities in affective disorder; clinical and demographic correlates. *Am J Psychiatry* 147 (7) (1990) 893-900
4. Angst J: Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1966
5. Angst J: Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizoaffektiver Erkrankungen und Psychosen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 48 (1980) 3-30
6. Angst J: The course of schizoaffective disorders. In: Marneros A, Tsuang MT (Hrsg.) *Schizoaffective Psychoses*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1986, pp 63-93
7. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD: The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder : a critical review. *Bipolar Disorders* 3 (2001) 106-150
8. Bech P, Bolwig TG, Krampf P, Rafaelsen OJ: The Bech-Rafaelsen Mania Scale and the Hamilton Depression Scale. *Acta Psych Scand* 59 (1979) 420-430

9. Benazzi F: Is depressive mixed state a transition between depression and hypomania? *Eur Arch Psych Cli Neurosci* 254 (2) (2004) 69-75
10. Benes FM, Vincent SL, Todtenkopf M: The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biol Psychiatr* 50 (2001) 395-406
11. Berns GS, Nemeroff CB: Neurobiology of bipolar disorder. *Am J Med Genet* 123C (2003) 76-84
12. Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Ashtari M, Robinson D, Woerner M, Lieberman JA, Degreef G: Cerebral volume asymmetries in schizophrenia and mood disorders: A quantitative magnetic resonance imaging study. *Int J Psychophysiol* 34 (1999) 197-205
13. Brieger P: Comorbidity in bipolar affective disorder. In: *Bipolar Disorders 100 years after manic depressive insanity*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2000, pp 215 – 229
14. Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, Huang SC, Wu HM, Maidment K, Baxter LR Jr. : Depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res* 91 (1999) 127-139
15. Carson AJ, MacHale S, Allen K: Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *The Lancet* 356 (2000) 122-126
16. Chapple B, Grech A, Sham P, Touloupoulou T, Walshe M, Schulze K, Morgan K, Murray RM, McDonald C: Normal cerebral asymmetry in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Schizophr Res* 67 (2004) 33-40

17. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, Figiel GS, Spritzer CE : Quantitative cerebral anatomy in depression : a controlled magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 50 (1993) 7-16
18. Davis PC, Gray L, Albert M, Wilkinson W, Hughes J, Heyman A: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part III reliability to a standardized MRI evaluation of Alzheimer's disease. Neurology 42 (1992) 1676-1680
19. Dewan MJ, Haldipur CV, Lane EE, Ispajamo A, Boucher MF, Major LF: Bipolar affective disorder. I. Comprehensive quantitative computed tomography. Acta Psychiatr Scand 77 (1988) 670-676
20. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E (Hrsg.) : Weltgesundheitsorganisation Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Forschungskriterien. Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle 1994
21. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.) : Weltgesundheitsorganisation Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. Huber, 4. Auflage, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle 2000
22. Dolan RJ, Calloway SP, Mann AH: Cerebral ventricular size in depressed subjects. Psychol Med 15 (1985) 873-878
23. Dolan RJ, Calloway SP, Thacker PF, Mann AH: The cerebral cortical appearance in depressed subjects. Psychol Med 16 (1986) 775-779
24. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature 386 (1997) 824-827

25. Elisk H, Friedman L, Wise A, Meltzer H: Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 52 (1995) 735-746
26. Erfurth A, Arolt V: Das Spektrum bipolarer Erkrankungen. *Der Nervenarzt* 74 (2003) 55-71
27. Falkai P, Bogerts B, Greve B, Pfeiffer U, Machus B, Folsch-Reetz B, Majtenyi C, Ovary I: Loss of Sylvian fissure asymmetry in schizophrenia. A quantitative postmortem study. *Schizophr Res* 7 (1992) 23-32
28. Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT: The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 53 (2003) 970-977
29. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE: The Mini Mental State Examination. *Arch Gen Psych* 40 (1983) 812
30. Garcia-Toro M, Montes JM, Talavera JA: Functional cerebral asymmetry in affective disorders: new facts contributed by transcranial magnetic stimulation. Review. *J Aff Disord* 66 (2001) 103-109
31. Gewirtz G, Squires-Wheeler E, Sharif Z, Honer GW: Results of computerised tomography during first admission for psychosis. *Brit J Psychiat* 164 (1994) 789-795
32. Ghaemi SN, Boiman E, Goodwin FK: Kindling and second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder. Review. *Biol Psychiatry* 45 (1999) 137-144
33. Gleixner C, Müller M, Wirth S: *Neurologie und Psychiatrie*. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 2. Auflage, 2000/2001
34. Goodwin FK, Jamison KR: *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York, Oxford, 1990

35. Harrison PJ: The neuropathology of primary mood disorder. Invited Review. *Brain* 125 (2002) 1428-1449
36. Haug J: Pneumoencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatr Scand* 38 (Suppl. 165) (1962) 1-114
37. Heinz A, Weinberger DR: Schizophrenie: Die neurobiologische Entwicklungshypothese. In: Helmchen H et al. (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart*. 4. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 2000, S.89-104
38. Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ: Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry* 33 (1976) 1062-1066
39. Honer WG, Squires-Wheeler E, Smith GN, Sharif Z, Chan S, Gewirtz G: Developmental abnormalities and cortical sulcal enlargement in psychosis. *Schizophr Res* 16 (1995) 121-125
40. Honer WG, Bassett AS, Squires-Wheeler E, Flakai P, Smith GN, Lapointe GS, Canero C, Lang DJ: The temporal lobes, reversed asymmetry and the genetics of schizophrenia. *Neuroreport* 7(1) (1995) 221-224
41. Huber G: *Pneumoencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen*. Springer, Berlin, 1957
42. Huber G: *Psychiatrie: Lehrbuch für Studium und Weiterbildung*. 6. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York, 1998
43. Iacono WG, Smith GN, Moreau M, Beiser M, Fleming J, Lin T, Flak B: Ventricular and sulcal size at the onset of psychosis. *Am J Psychiatry* 145 (1988) 820-824

44. Jäger M, Bottlender R, Strauss A, Möller HJ: Fifteen-year follow-up of ICD-10 schizoaffective disorders compared with schizophrenia and affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 109 (2004) 30-37
45. Jacoby RJ, Levy R, Bird JM: Computed tomography and the outcome of affective disorder: A follow-up study of elderly patients. *Brit J Psychiat* 139 (1981) 288-292
46. Kandel ER, Schwartz JH, Jesell TM (Hrsg.): *Neurowissenschaften. Eine Einführung*. Spektrum Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1996, S.84-86,365-366,604-605
47. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: *Radiologie-Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin*. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1996
48. Kasanin J: The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 12 (1933) 97-126
49. Kavanagh DJ, Waghorn G, Jenner L, Chant DC, Carr V, Evans M, Herrman H, Jablensky A, McGrath JJ: Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophrenia Research* 66 (2004) 115-124
50. Kertesz A, Naeser MA: Anatomical asymmetry and cerebral lateralization. In: Kertesz A (Hrsg.): *Localization and neuroimaging in neuropsychology*. Academic Press, San Diego, San Francisco, New York usw., 1994, pp 213-244
51. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, Herscovitch P, Post RM: Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psych* 51 (3) (2002) 237-252

52. Kleist K: Die Gliederung der neuropsychischen Erkrankungen. Monatsschrift Psychiatrie und Neurologie 125 (1953) 526-554
53. Kolbeinsson H, Arnaldsson OS, Petursson H, Skulason S: Computed tomographic scans in ECT-patients. Acta Psychiatr Scand 73 (1986) 28-32
54. Kronmüller KT, Mundt Ch in: Helmchen H et al. (Hrsg.): Psychiatrie der Gegenwart. 4. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 2000, S.302-307
55. Kujawa M, Nemeroff C: The biology of bipolar disorder. In: Bipolar Disorders 100 years after manic depressive insanity. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2000, pp 281-314
56. Kumar A , Zhisong J, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G : Late-onset minor and major depression : early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 95 (1998) 7654-7678
57. Lehrl S, Triebig G, Fischer B: Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. Acta Neurol Scand 91 (1995) 335-345
58. LeMay M, Staford JL, Sandor T, Albert M, Haykal H, Zamani A : Statistical assessment of perceptual CT scan ratings in patients with Alzheimer-type dementia. J Comput Assist Tomogr 10 (1986) 802-809
59. Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen. Akademie Verlag, Berlin, 1957
60. Lohr JB, Caligiuri MP: Lateralized hemispheric dysfunction in the major psychotic disorders: historical perspectives and findings from a study of motor asymmetry in older patients. Schizophr Res 27 (1997) 191-198

61. Malla AK, Mittal C, Lee M et al.: Computed tomography of the brain morphology of patients with first-episode schizophrenic psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 27 (2002) 350-358
62. Mann JJ: Neurobiology of suicidal behaviour. Review. *Nature Reviews Neuroscience* 4 (2003) 819-828
63. Marneros A: Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York, 1999
64. Marneros A: Manisch-depressive und andere bipolare Erkrankungen. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart, New York, 2000
65. Marneros A, Angst J (Hrsg.): Bipolar Disorders 100 years after manic depressive insanity. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2000
66. Marneros A: Expanding the group of bipolar disorders. *J Affect Disord* 62 (2001) 39-44
67. Marneros A: The schizoaffective phenomenon: the state of the art. *Acta Psychiatr Scand* 108 (Suppl. 418) (2003) 29-33
68. Marneros A: Das neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen. 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York, 2004
69. Marneros A, Rottig S, Wenzel A, Bloink R, Brieger P: Affective and schizoaffective mixed states. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 254 (2) (2004) 76-81
70. Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S, Syrota A: Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state : A confirmation. *Am J Psychiatry* 147 (1990) 1313-1317

71. Mason B, Kocsis JH, Leon AC, Thompson S, Frances AJ, Morgan RO, Parides MK: Measurement of severity and treatment response in dysthymia. *Psychiatric Annals* 23 (1993) 625-631
72. Mayberg HS: Depression. In: Mazziotta JC, Toga AW, Frackowiak RSJ (Hrsg.): *Brain mapping. The disorders*. Academic Press, San Diego, San Francisco, New York usw., 2000, S.485-507
73. Mc Elroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Dudson JI, Faedda GL, Swann AC: Clinical and research implication of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 149 (1992) 1633-1644
74. Mc Elroy SL: The mixed bipolar disorders. In: *Bipolar Disorders 100 years after manic depressive insanity*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2000, pp 63-88
75. Möller HJ, Laux G, Deister A: *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2001
76. Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Jacoby CG: Cerebral ventricular enlargement in young manic males. A controlled CT study. *J Aff Disord* 4 (1982) 15-19
77. Nasrallah HA, Coffman JA, Olson SC: Structural brain-imaging findings in affective disorders: an overview. *J Neuropsychiatry* 1 (1989) 21-26
78. Palomo T, Kostrzewa RM, Archer T, Beninger RJ: Neurodevelopmental liabilities in schizophrenia and affective disorders. *Neurotox Res* 4 (2002) 397-408
79. Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D: Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 37 (2003) 399-406

80. Pauls DL, Merton A, Egeland JA: Risks of affective illness among first-degree relatives of bipolar-I disorder among old-order Amish probands. *Arch Gen Psychiatry* 49 (1992) 703-708
81. Pearlson GD, Verhoff AF: Computerised tomographic scan changes in manic depressive illness (letter). *Lancet* 2 (1981) 470
82. Perris C: A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 194 (suppl) (1966) 1-89
83. Post RM, Speer AM, Hough C, Xing G: Neurobiology of bipolar illness: Implications for future study and therapeutics. *Ann Clin Psychiatry* 15 (2003) 85-94
84. Pschyrembel: *Klinisches Wörterbuch*. 257. Auflage, de Gruyter, Berlin, New York, 1994
85. Pujol JP, Cardoner N, Benlloch L, Urretavizcaya M, Deus J, Losilla J, Capdevila A, Vallejo J : CSF spaces of the sylvian fissure region in severe melancholic depression. *Neuroimage* 15 (2002) 103-106
86. Rabins PV, Pearlson GD, Aylward E, Kumar AJ, Dowell K: Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression. *Am J Psych* 148 (1991) 617-620
87. Reite M, Teale P, Rojas DC, Sheeder J, Arciniegas D: Schizoaffective Disorder : Evidence for reversed cerebral asymmetry. *Biol Psych* 46 (1999) 133-136
88. Rice J, Reich T, Andreasen NC, Endicott J, Van Eerdewegh M, Fishman R, Hirschfeld RM, Klerman GL : The familial Transmission of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 44 (5) (1987) 441-447

89. Rieder RO, Mann LS, Weinberger DR, van Kammen DP, Post RM: Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizoaffective and bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 40 (1983) 735-739
90. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I: Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle 1998
91. Sauer H, Weisbrod M: Schizophrenie: Störungen der Hemisphärenlateralisierung. In: Helmchen H et al. (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart*. 4. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 2000, S. 113-114
92. Saxena S, Bordy AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N, Ho MK et al. : Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* 59 (2002) 250-261
93. Schiebler T, Schmidt W, Zilles K: *Anatomie*. 7. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1997
94. Schlegel S, Kretschmar K: Computed tomography in affective disorders. Part I. Ventricular and sulcal measurements. *Biol Psychiatry* 22 (1987) 4-14
95. Sheline YI: Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 54 (2003) 338-352
96. Smith GN, Flynn SW, Kopala LC: A comprehensive method of assessing routine CT scans in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 96 (1997) 395-401
97. Smoller JW, Finn CT : Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet* 123C (2003) 48-58

98. Sommer I, Aleman A, Ramsey N, Bouma A, Kahn R: Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia. Metaanalysis. *Br J Psych* 178 (2001) 344-351
99. Steffens DC, Krishnan KRR: Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 43 (1998) 705-712
100. Supprian T, Kalus P: Sexueller Dimorphismus des menschlichen Gehirns-eine Literaturübersicht. *Fortschr Neurol Psychiatr* 64 (1996) 382-389
101. Taylor MA, Amir N: Sinister psychotics left handedness in schizophrenia and affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 183 (1995) 3-9
102. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ: Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psych* 179 (2001) 450-455
103. Tsuang MT: Schizoaffektive Erkrankungen. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sarotrius N (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart*. 4.Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 2000, S. 637-660
104. Vetter C: Was sich hinter einer Depression verbergen kann. Bericht zur 157. Jahrestagung der „American Psychiatric Association“ 2004 in New York. *Deutsches Ärzteblatt* 26 (2004) 1494-1495
105. Vita A, Sacchetti E, Valvassori G, Cazzullo CL: Brain morphology in schizophrenia: A 2- to 5-year CT scan follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 78 (1988) 618-621
106. Weinberger DR, DeLisi LE, Perman GP, Targum S, Wyatt RJ: Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 39 (1982) 778-783

107. Witelson SF, Kigar DL: Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women: bilateral differences in relation to handedness in men. *J Comp Neurol* 323 (3) (1992) 326-340
108. Woods BT, Yurgelun-Todd D, Benes FM, Franenburg FR, Pope HG, McSparren J: Progressive ventricular enlargement in schizophrenia: comparison to bipolar affective disorder and correlation with clinical course. *Biol Psychiatry* 27 (1990) 341-352
109. Wurthmann C, Bogerts B, Falkai P: Brain morphology assessed by computed tomography in patients with geriatric depression, patients with degenerative dementia and normal control subjects. *Psychiatry Res Neuroimaging* 61 (1995) 103-111

9. Thesen

1. In der vorliegenden Arbeit wurden 82 kraniale Computertomografien von 5 Patientengruppen unterschieden: von bipolar affektiv und schizoaffektiv Erkrankten mit gemischten und nichtgemischten Episoden sowie von unipolar affektiv Erkrankten. Trotz der unterschiedlichen klinischen Verläufe der Krankheitsbilder liegen bisher nur wenig differenzierende biologische Befunde vor, die Ursachen dieser Störungsbilder sind noch weitgehend unklar. Es war deshalb Ziel dieser Arbeit, eventuelle hirmmorphologische Unterschiede festzustellen.
2. Das angewendete Verfahren CTRSS erwies sich als reliabel und stellt ein gutes Instrument zur schnellen Beurteilung von Atrophien im CT-Bild dar.
3. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Atrophiegrad zwischen den einzelnen diagnostischen Gruppen. Nur bei einem Einzelvergleich der Patienten mit schizoaffektiv gemischter und nichtgemischter Diagnose war bei der ersten Gruppe numerisch eine größere kortikale Atrophie nachzuweisen.
4. Die getrennte Untersuchung der beiden Hirnhemisphären ergab eine signifikante Vergrößerung der Sylvischen Fissur linksseitig im Vergleich zu Rechts. Dies trat unabhängig von Diagnose, Alter und Geschlecht auf.
5. Die Untersuchung zum Zusammenhang klinischer Parameter und anamnestischer Angaben auf den Atrophiegrad brachte keine signifikanten Befunde.
6. Patienten mit Verwandten ersten Grades, die ebenfalls eine affektive Störung oder Psychose aufwiesen, erkrankten signifikant früher als Patienten, welche keine familiäre Belastung aufwiesen.
7. Der zunächst gefundene Einfluss des Geschlechts auf den Atrophiegrad, d.h. Männer zeigten eine größere Atrophie als Frauen, verschwand nach der Kontrolle für den Alkoholkonsum.
8. Weitere Untersuchungen zur Grundlagenforschung sollten vorzugsweise im mikroskopischen oder funktionellen Bereich durchgeführt werden.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum/ Ort 16.08.1976/ Leipzig
Familienstand ledig

Schulbildung

1983-1991 Grundschule (Klasse mit erweitertem Russischunterricht)
1991-1993 Richard-Wagner-Gymnasium, Leipzig
1993-1994 La Follette High School, Madison, USA
Abschluss: Graduation Diploma
1994-1996 Humboldt-Gymnasium, Leipzig
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

04/1997-09/1998 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg,
Humanmedizin
10/1998-04/2004 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Humanmedizin
09/1999 Physikum
08/2000 I. Staatsexamen
03/2003 II. Staatsexamen
04/2004 III. Staatsexamen und Approbation

Berufliche Tätigkeit

01.09.2004 – 31.08.2006 ÄiP/ Assistenzärztin Gynäkologie und Geburtshilfe
St. Elisabeth Krankenhaus, Halle

Halle, 07. 08. 2006

Juliane Wünsche

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, 07. 08. 2006

Juliane Wünsche

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass keine Promotionsversuche mit der gleichen oder einer anderen Dissertation erfolgt sind.

Halle, 07. 08. 2006

Juliane Wünsche

Danksagungen

Besonders danken möchte ich Herrn PD Dr. med. F. Pillmann und Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. A. Marneros für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche, freundliche und intensive Unterstützung.

Frau PD Dr. med. S. Kösling danke ich für die Unterstützung bei der Einsichtnahme und Bereitstellung der CT-Bilder in der Klinik für diagnostische Radiologie.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. A. Nagel, welche anfangs eine große Hilfe bei der Beurteilung der CT-Bilder war.