

Th. Klemm¹, T. Lohmann¹, K. Rolle², R. Paschke¹

Chronische Depression und Diabetes mellitus

Universität Leipzig
Medizinische Fakultät¹Medizinische Klinik und Poliklinik III²Klinik für Psychiatrie

Zusammenfassung

Anamnese: Eine 35-jährige Patientin litt seit ihrem 20. Lebensjahr an Depressionen, letzte Phase seit 3 Jahren therapieresistent, zusätzlich Diabetes mellitus Typ 2 (Erstdiagnose 1996), Aufnahme in die Innere Klinik zur Optimierung der Diabetestherapie. **Befunde:** Hier wurden eine stammbetonte Adipositas, Vollmondgesicht, Büffelnacken sowie männlicher Behaarungstyp festgestellt und hormonanalytisch ein Morbus Cushing nachgewiesen. **Therapie:** Es erfolgte die transsphenoidale Tumoresektion. Histologisch zeigte sich ein Hypophysenadenom mit immunhistochemischer Expression von ACTH.

Folgerung: Wir empfehlen, bei psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere bei atypischen Depressionen auch an eine endokrinologische Ursache zu denken. Die Hormondiagnostik ist zwar bei psychiatrischen Erkrankungen unter Umständen erschwert, aber bei kritischer Interpretation der Daten trotzdem möglich und eröffnet die Chance einer kausalen Therapie eines Morbus Cushing und damit auch der psychiatrischen Erkrankung.

Schlüsselwörter: endokrines Psychosyndrom, Morbus Cushing

Kasuistik

Wir berichten hier über eine 35-jährige Patientin mit einer 15-jährigen Anamnese einer schweren Depression, bei der retrospektiv klinisch der Verdacht eines Cushing-Syndroms seit mindestens 4 Jahren (Manifestation eines sekundären Diabetes mellitus) bestand. Trotz zuletzt offensichtlicher körperlicher Stigmata ist an diese Erkrankung nicht gedacht worden, und die Diagnosestellung erfolgte eher zufällig nach Einweisung auf eine internistische Station zur Blutzuckereinstellung.

Anamnese

Bei der 35jährigen Patientin wurde vor 16 Jahren eine endogene Depression diagnostiziert. Die Krankheit verlief in Phasen (1984, 1986, 1988, 1994), wobei zwischen den einzelnen Phasen eine Remission der Erkrankung zu verzeichnen war. Die fünfte Phase bestand seit 4 Jahren und war keiner Therapieform (Lichttherapie, Elektroheilkraftverfahren, Thymoleptika, Neuroleptika) zugänglich. Die Patientin gab erstmalig Suizidabsichten an. Die antidepressive Medikation zur Therapie bestand zu diesem Zeitpunkt aus Olanzapin (Zyprexa®) 5 mg/d, Lithium (Lithium Apogepha®) 55,4 mg/d und Trimipramin (Stangyl®) 75 mg/d. Zusätzlich erhielt die Patientin 3x15 Tropfen Promethazin (Prothazin liquidum®). Zusätzlich gab die Patientin einen Diabetes mellitus Typ 2 (Erstdiagnose 1996), der mit oralen Antidiabetika geführt wurde, sowie eine substituierungspflichtige

ge Hypothyreose (125 µg/d L-Thyroxin) nach Strumaresektion vor 7 Jahren wegen Struma nodosa an.

Vor 1 Jahr wurde die Patientin in der Inneren Klinik zur Optimierung der Diabetestherapie vorgestellt. Die Blutzuckerwerte lagen zu diesem Zeitpunkt zwischen 10-20 mmol/l.

Klinischer Untersuchungsbefund

35 Jahre alte Patientin in gutem Allgemein- und adipösem Ernährungszustand (BMI 30,8 kg/m²), stammbetonte Adipositas, typisches „Vollmondgesicht“ sowie „Büffelnacken“, reizlose Strumektomie-narbe am Hals, keine kardiopulmonalen Dekompensationszeichen, HF 80/min, RR 125/80 mmHg, Abdomen: Hepar am Rippenbogen tastbar, Bauchdecke adipös, die Schambehaarung setzt sich angedeutet in Richtung auf den Nabel fort. Neurologischer Status bis auf diskreten feinschlägigen Tremor beider Hände intakt. Die Patientin zeigte eine gedrückte Stimmung, war nicht kommunikativ, verspürte eine „Leere im Kopf“ und hatte panische Angst vor einer Demenz („Morbus Alzheimer“).

Laborbefunde

Leichte Leucocytose von 10,7 GPT/l bei normalem übrigen Blutbild (Hämoglobin 15,3 g/dl, Hämatokrit 0,45, Thrombozytenzahl 237 GPT/l), Serumkreatininwerterhöhung von 92 µmol/l (NB: 42-80 µmol/l) normaler Harnstoffgehalt von 4,6 mmol/l (NB 2,2-7,0 mmol/l), Hypertriglyceridämie von 2,42 mmol/l (NB <

2,3 mmol/l). Serumelektrolyte im Normbereich (Natrium 139 mmol/l, Kalium 4,3 mmol/l, Kalzium gesamt 2,58 mmol/l), ionisiertes Kalzium im Serum 1,30 mmol/l (NB 1,01-1,23 mmol/l)

Im Normalbereich: Alaninaminotransferase, Asparaginaminotransferase, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Lactatdehydrogenase, Bilirubin (gesamt, indirekt), Harnsäure, Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Serumelektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, Eiweißelektrophorese, C-reaktives Protein, BSG, Quick-Wert, partielle Thromboplastinzeit. Diabetesassoziierte Parameter: HbA1c von 8,1% (NB 4,1-6,2%), Nüchterblutzucker 13,5 mmol/l (NB 3,3-6,1 mmol/l) Urinbefund: Proteinurie von 0,25 g/l (NB: negativ), Glucosurie von 56 mmol/l (NB: negativ) bei fehlender Ketonurie, vereinzelte Erythrozyten und Leukozyten.

Hormonbestimmungen: normale Schilddrüsenwerte: TSH 0,74 mIU/l (NB 0,25-4,9 mIU/l), Freies T3 3,7 pmol/l (NB 3,4-7,2 pmol/l), Freies T4 14,5 pmol/l (NB 10-24 pmol/l), freies Testosteron mit 9,8 pmol/l (NB <13,5 pmol/l für Frauen) im Normbereich, erhöhter morgendlicher Serumcortisolspiegel mit 807 nmol/l (NB 200-500 nmol/l) bei nicht supprimiertem ACTH Wert von 5,6 pmol/l (NB 1-17 pmol/l), Urincortisolausscheidung in 24 Stunden: 1281 nmol/d (NB 50-250 nmol/d) deutlich erhöht. Wachstumshormon (STH), Luteinisierendes Hormon (LH), Follikel stimulierendes Hormon (FSH), Prolaktin wurden nicht bestimmt.

In den durchgeführten Hormontestungen ergab sich nach fehlender Suppression im Dexamethasonkurztest (2 mg Dexamethason) und Suppression um >50% im Dexamethasonlangtest (2 Tage jeweils 4x2 mg Dexamethason alle 6 Stunden), sowie Stimulation von Cortisol und ACTH im CRH-Test >30% die eindeutige Konstellation für das Vorliegen eines Morbus Cushing (1). MRT der Hypophysenregion: ca. 9 mm großes Mikroadenom im Bereich der Adenohypophyse.

Diagnose

Endokrines Psychosyndrom bei Morbus Cushing

Therapie und Verlauf

Die Patientin wurde am 21.01.2000 einer transspenoidalen Hypophysentumorsektion unterzogen. Der histologische Befund wies ein basophiles, chromophobes (WHO Grad 1) Hypophysenadenom aus. In der immunhistochemischen Untersuchung zeigt sich eine deutliche Expression von ACTH.

Postoperativ kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit einer Reduktion der Insulindosis um 50 Prozent der präoperativen Dosierung. Nach weiteren 6 Monaten war der Diabetes der Patientin mit rein diätetischen Maßnahmen, ohne Insulin zu führen. Perioperativ erfolgte eine Substitution mit Hydrocortison, um eine postoperative Hypophyseninsuffizienz mit konsekutiver Nebennierenrindeninsuffizienz zu vermeiden. Danach erfolgte über mehrere Wochen ein langsames Ausschleichen der Hydrocortison-Dosis, um eine Exazerbation der Depression („Cortisolentzugssyndrom“) zu vermeiden. Nach ca. 8 Wochen besserte sich die psychische Situation erheblich, die Patientin wurde kommunikativer und äußerte keine suizidalen Absichten mehr. Nachdem die Patientin nach 10 Wochen stationärer psychiatrischer Therapie postoperativ entlassen wurde, spielte der initiale Gedanke „an Alzheimer zu erkranken und im Pflegeheim zu enden“ keine Rolle mehr. Auch

die körperliche Leistungsfähigkeit im Rahmen des Sportprogramms innerhalb der psychiatrischen Therapie war deutlich gebessert. Die Patientin zeigte „Spontanität und Initiative“. Im 8 Wochen postoperativ durchgeführten Dexamethasonkurztest zeigte sich bei normalen Ausgangswerten von Cortisol und ACTH eine vollständige Suppression als laborchemischer Beweis der erfolgreichen operativen Therapie. Dies bestätigte sich in einem weiteren 4 Monate postoperativ durchgeführten Dexamethasonkurztest mit einer Suppression des Serumcortisolwertes auf <40 nmol/l. Nach einem Jahr ist die Patientin beschwerdefrei, voll ins Berufsleben integriert, benötigt keine psychiatrische Medikation und bedarf keiner antidiabetischen Therapie.

Diskussion

Psychiatrische Begleiterkrankungen treten bei endokrinen Erkrankungen mit bis zu 50 Prozent (Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B et al (1995), Kelly WF (1996), Leigh H, Kramer SI (1984), Sonino N, Fava GA, Raffi AR et al. (1998) in einem relativ hohen Prozentsatz der betroffenen Patienten auf. Trotzdem gelingt die Diagnosestellung, wie im vorliegenden Fall, oft nicht oder erst mit langer Verzögerung. Die Patientin mit seit 15 Jahren bestehender Depression ist bis zur Übernahme in die Internistische Klinik (Grund: Optimierung der Stoffwechseleinstellung bei Diabetes mellitus!) differentialdiagnostisch nie endokrinologisch untersucht worden.

Häufigkeit psychiatrischer Begleiterkrankungen

Wie häufig endokrinologische Diagnosen Depressionen u.a. psychiatrischen Krankheitsbildern zugrunde liegen, ist nach unserer Kenntnis bisher nicht systematisch untersucht worden. Aus endokrinologischer Sicht ist die Depression mit bis zu 50-68 Prozent Betroffenen die häufigste psychiatrische Erkrankung beim Cushing-Syndrom (Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B et al (1995), Jeffcoate WJ,

Silverstone JT, Edwards CR et al. (1979), Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR et al. (1992), Sonino N, Fava GA, Raffi AR et al. (1998). Im Vergleich dazu kommen Depressionen nur in ca. 23 Prozent bei Patienten mit Morbus Basedow vor (Sonino N, Fava GA, Belluardo P, 1993). Daneben sind beim Morbus Cushing Psychosen in 5-20% (Spillane JD, 1951), generalisierte Angststörungen (Styne DM, Grumbach MM, Kaplan SL, 1984), Schizophrenie-ähnliche Zustände (Hirsch D, Orr G, Kantarovich V, 2000), aber auch euphorische Zustände in bis zu 5 Prozent, bei medikamenteninduziertem Cushing Syndrom sogar bis zu 40 Prozent (Leigh H, Kramer SI, 1984) der Patienten, beschrieben. Bei medikamenteninduziertem Cushing-Syndrom treten Psychosen vor allem am Behandlungsbeginn auf (Leigh H, Kramer SI, 1984). Ebenso lassen sich Verschlechterungen der kognitiven Funktionen bei Patienten mit Cushing Syndrom nachweisen (Forget H, Lacroix A, Somma M et al., (2000). Bei Patienten mit Cushing-Syndrom können die psychiatrischen Symptome den endokrinen Auffälligkeiten vorangehen (in bis zu 20 Prozent (Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B et al. (1995)), so dass initial die typischen körperlichen Stigmata eines sich später entwickelnden Morbus Cushing fehlen. Kelly et al. konnten in einer Studie bei 43 Patienten mit Morbus Cushing in 81 Prozent (n=35) psychiatrische Diagnosen erheben, wobei die Depression (neurotisch, reaktiv) mit 63% der Fälle die häufigste Diagnose darstellte (Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B, 1996). Acht Patienten wiesen unspezifische Neurosen auf. In einer Kontrollgruppe mit 15 Patienten mit anderen endokrinen aktiven Tumoren der Hypophyse wiesen nur 2 Patienten psychiatrische Erkrankungen auf (Angstzustände bei einem Patienten mit Akromegalie, neurotische Depression bei einem Patienten mit einem Prolaktinom). In der Studie von Dorn et al. wiesen von 33 untersuchten Patienten mit Morbus Cushing 2/3 psychiatrische Diagnosen im Verlaufe ihrer

Erkrankung auf, wobei hier die atypische Depression (>50 Prozent aller Patienten) die häufigste Diagnose darstellte.

Bedeutung von Klinik und Anamnese

Bei unserer Patientin konnte anhand der bestehenden Klinik (Vollmondgesicht, Büffelnacken, Stammfettsucht) bereits der dringende Verdacht auf einen Morbus Cushing geäußert werden. Zusätzlich bestand seit längerem ein Diabetes mellitus. Der Verdacht auf eine endokrine Grundkrankheit wurde durch die Hormonuntersuchungen und das im MRT nachgewiesene Hypophysenadenom bestätigt. Nach Entfernung des Tumors konnte immunhistochemisch ein ACTH produzierendes Mikroadenom der Hypophyse nachgewiesen werden. Nach erfolgreicher Therapie des Morbus Cushing reduzierte sich in der Studie von Kelly et al. die Zahl der Patienten mit persistierenden psychiatrischen Diagnosen von 81 Prozent auf 32 Prozent (n=14) (Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B, 1996). In einer Untersuchung von Jeffcoate et al. (Patienten mit Cushing Syndrom) reduzierte sich die Zahl der Patienten mit depressiven Symptomen nach Adrenaletomie bzw. oraler Therapie mit Metyrapon von 55 Prozent auf 30 Prozent (Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edwards CR et al., 1979). Auch hier zeigte sich ein kausaler Zusammenhang zwischen der endokrinen und der psychiatrischen Erkrankung. Nach weiterer psychiatrischer Betreuung unserer Patientin kam es ebenfalls zu einer deutlichen Besserung der Depression, so daß sie in ihr häusliches Milieu entlassen werden konnte. Sonino et al. konnten eine Assoziation des Auftretens von Depressionen bei Patienten mit Morbus Cushing mit zunehmendem Alter der Patienten bzw. mit der Höhe des Urincortisolwertes vor Behandlungsbeginn nachweisen. Frauen waren in dieser Studie häufiger betroffen als Männer (Sonino N, Fava GA, Raffi AR et al., 1998). Auch Kelly et al. konnten in einer Studie an 209 Patienten mit Cushing Syndrom zeigen, dass Frauen wesentlich häufiger an Depres-

sionen leiden als Männer, wobei die Ursache des Hypercortisolismus (Morbus Cushing, Cushing-Syndrom oder medikamenteninduziert) keine Rolle spielte (Leigh H, Kramer SI, 1984). Dagegen fanden Dorn et al. keinen Zusammenhang der psychiatrischen Symptome mit dem Ausmaß des Hormonexzesses (gemessen an den 17-OH-kortikosteroiden im Urin), wohl aber mit der Dauer der Erkrankung (Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B et al., 1995).

Pathogenese

Die Ursachen für die psychischen Störungen beim Cushing-Syndrom sind bisher nicht vollständig aufgeklärt. Diskutiert werden Imbalancen im Bereich der Neurotransmission im präfrontalen Cortex. Diese wiederum sind durch Veränderungen in der hypothalamisch-hypophysären Achse mit Verbindungen zum limbischen System hervorgerufen und führen zu Störungen im psychischen Verhalten (Weitzner MA, 1998). Weiterhin führen Glukokortikoide akut zur Stimulation der Dopaminsekretion und Hochregulation der Catecholaminrezeptoren in neuronalen Zielzellen (Chrousos GA, Kattah JC, Beck RW et al., 1993). Chronischer Glukokortikoidexzess dagegen scheint zu einer Tachyphylaxie des dopaminerg-mesocorticolimbischen Systems und einer Suppression von CRH und des sympathischen Systems zu führen (Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B et al., 1995). Ein weiterer Mechanismus besteht in der reduzierten Funktion der Glukokortikoidrezeptoren bei nahezu intakter Expression bei Patienten mit schweren Depressionen (Pariante CM, Miller AH, 2001). Erschwert wird die Diagnostik endokriner Störungen bei psychiatrischen Patienten noch dadurch, daß Hormontestungen durch die psychiatrische Grundkrankheit beeinflußt und damit nicht exakt bewertbar werden. Eine genaue Erklärung dieses Phänomens liegt bis heute nicht vor. Die Diagnostik bei unserer Patientin zeigt aber, dass die endokrinologische Diagnostik bei kritischer Bewertung der Be-

funde entsprechend den Richtlinien durchgeführt werden kann und zu brauchbaren Ergebnissen führt. Natürlich müssen die Ergebnisse der Diagnostik in Bezug zu den klinischen Symptomen gesetzt werden. Eine fehlende Suppression im Dexamethason-Hemmtest kann bei psychiatrischen Patienten bei fehlender Klinik nicht als Nachweis für ein Cushing-Syndrom gesehen werden. Hier müssen weitere spezielle diagnostische Untersuchungen, wie der Hoch-Dosis-Dexamethason-Test der CRH-Test und gegebenenfalls die Katheterisierung des Sinus petrosus inferior erfolgen.

Zusammenfassend empfehlen wir bei psychiatrischen Erkrankungen, besonders bei atypischen Depressionen, auch an eine endokrinologische Ursache zu denken. Hier ist das Cushing-Syndrom eine zwar seltene, aber oft mit psychiatrischen Erkrankungen assoziierte Erkrankung. Zumindest sollte eine endokrinologische Diagnostik eingeleitet werden, wenn körperliche Stigmata dieser Erkrankung (stammbetonte Adipositas, Striae rubrae distensae, Hirsutismus, Vollmondgesicht und Büffelnacken) bzw. hinweisende andere Erkrankungen (sekundärer Diabetes mellitus, Hypertonie oder Osteoporose) auftreten. Dabei muss bedacht werden, dass die psychiatrische Erkrankung den endokrinologischen Symptomen vorausgehen kann. Die Hormondiagnostik ist zwar bei psychiatrischen Erkrankungen unter Umständen erschwert, aber bei kritischer Interpretation der Daten trotzdem möglich. Die Chancen einer kausalen Therapie eines Morbus Cushing und damit auch der psychiatrischen Erkrankung sind bei Entfernung eines Mikroadenoms zwischen 76 Prozent - 90 Prozent (Mampalam TJ, Tyrell JB, Wilson CB (1988); Styne DM, Grumbach MM, Kaplan SL et al., 1984).

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. habil. Ralf Paschke

Komm. Direktor der Medizinischen

Klinik und Poliklinik III, Universität Leipzig

Philipp-Rosenthal-Str. 27, 04103 Leipzig

Tel.: 03 41/9 71 32 00, Fax.: 03 41/9 71 32 09