

Diplomarbeit

**KLINISCHE UND ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI
LITHIUMTHERAPIE IM RAHMEN DER BIPOLAREN
AFFEKTIVEN STÖRUNG**

eingereicht von

Jonas Michael Schuller

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische

Medizin

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. et scient. med.

Eva Reininghaus, MBA

Dr. med. univ. Robert Queissner

Graz, am 05.05.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.05.2020

Jonas Michael Schuller eh.

DANKSAGUNG

**In ewiger Dankbarkeit gegenüber meiner Familie,
insbesondere meinen Eltern**

Gerhard und Isolde

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	6
ZUSAMMENFASSUNG	7
ABSTRACT.....	8
EINLEITUNG.....	9
Die bipolare affektive Störung.....	10
<i>Manische Episode</i>	<i>12</i>
<i>Hypomane Episode</i>	<i>12</i>
<i>Depressive Episode</i>	<i>13</i>
<i>Epidemiologische Aspekte der bipolaren affektiven Störung.....</i>	<i>13</i>
<i>Mögliche Ursachen der bipolaren affektiven Störung</i>	<i>14</i>
Lithium-Therapie bei bipolarer affektiver Störung.....	16
Inflammatorische Parameter und Biomarker.....	17
<i>Interleukin 6 und C-reaktives Protein</i>	<i>17</i>
<i>Homocystein.....</i>	<i>19</i>
<i>Tryptophan und Kynurenin</i>	<i>19</i>
Bisherige wissenschaftliche Erkenntnisse	20
<i>Entzündungsmediatoren und Biomarker bei bipolarer affektiver Störung</i>	<i>20</i>
<i>Lithiumtherapie bei bipolarer affektiver Störung</i>	<i>24</i>
Hypothesen.....	27
<i>Unterschiedshypothesen</i>	<i>27</i>
<i>Zusammenhangshypothesen</i>	<i>27</i>

METHODE.....	28
Zusammensetzung der Stichprobe	28
Untersuchungsmaterial	28
<i>Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID)</i>	28
<i>Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)</i>	29
<i>Young Mania Rating Scale – deutsche Fassung (YMRS-D)</i>	29
<i>Skala zur globalen Fassung des Funktionsniveaus (GAF)</i>	29
Weitere Datenerhebung.....	30
Statistische Datenanalyse	31
ERGEBNISSE	32
Charakterisierung der Stichprobe	32
Deskriptive Statistiken zur Lithium-Therapie	33
Ergebnisse – Unterschiedshypothesen.....	36
Ergebnisse - Zusammenhangshypothesen	40
DISKUSSION	47
Biomarker - Unterschiede aufgrund von Lithium	47
Klinische Parameter - Unterschiede aufgrund von Lithium	49
Zusammenhangshypothesen - Biomarker.....	50
Zusammenhangshypothesen - Klinische Parameter	51
Limitationen	52
LITERATURVERZEICHNIS	55

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Zusammenhang zwischen Lithium und Entzündungsreaktion.....	25
Abbildung 2. Schema ‚Stress - Inflammation - Selbstmordverhalten‘	26
Abbildung 3. Lithium - Nebenwirkungen.....	35

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Unterschiedliche Formen der bipolaren affektiven Störung.....	11
Tabelle 2. Beispiel-Items - Skala zur globalen Fassung des Funktionsniveaus (GAF).....	30
Tabelle 3. Charakterisierung der Stichprobe.....	32
Tabelle 4. Kodierung von Schul- und Berufsbildung.....	33
Tabelle 5. Subjektiv empfundene Wirkung der Lithiumtherapie.....	34
Tabelle 6. Subjektive empfundene Nebenwirkungen der Lithiumtherapie.....	35
Tabelle 7. Mittelwerte und Standardabweichungen - ‚hsCRP‘	36
Tabelle 8. Mittelwerte und Standardabweichungen - ‚IL-6‘	37
Tabelle 9. Mittelwerte und Standardabweichungen - ‚Homocystein‘	37
Tabelle 10. Mittelwerte und Standardabweichungen - ‚Kynurenin- Tryptophan-Ratio‘	38
Tabelle 11. Mittelwerte und Standardabweichungen - Klinische Parameter.....	39
Tabelle 12. Korrelationen ‚Biomarker - Dauer der Lithiumtherapie‘	42
Tabelle 13. Korrelationen ‚Klinische Parameter - Dauer der Lithiumtherapie‘	43
Tabelle 14. Korrelationen ‚Biomarker - Dauer der Lithiumtherapie (mind. 6 Monate)‘	45
Tabelle 15. Korrelationen ‚Klinische Parameter - Dauer der Lithiumtherapie (mind. 6 Monate)‘	46

ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzung: Inflammatorische und andere Stoffwechselprozesse scheinen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf der bipolaren affektiven Erkrankung zu spielen. Die vorliegende Untersuchung betrachtete vor allem Charakteristika einer Lithiumtherapie bei bipolarer affektiver Störung und deren mögliche Auswirkungen auf inflammatorische und klinische Parameter sowie einzelne Biomarker.

Methode: 267 bipolare Patienten und Patientinnen wurden anhand ihrer momentanen Therapie in zwei Gruppen unterteilt (Lithiumtherapie/keine Lithiumtherapie) und hinsichtlich inflammatorischer Parameter (high sensitive CRP – hsCRP, Interleukin 6 – IL-6, Homocystein), weiterer Biomarker (Tryptophan, Kynurenin) und klinischer Parameter miteinander verglichen. Im weiteren Verlauf wurden Zusammenhänge zwischen diesen Kennwerten und der Dauer der Lithiumtherapie untersucht.

Ergebnisse: Während Männer, die eine Lithiumtherapie erhielten, tendenziell geringere IL-6-Konzentrationen aufwiesen als ihre nicht mit Lithium therapierten Kollegen, zeigte sich bei Frauen ein gegenläufiges Bild, wonach weibliche Untersuchungspersonen bei Lithiumtherapie höhere IL-6-Werte zeigten. Darüber hinaus wiesen Teilnehmer und Teilnehmerinnen eine höhere Kynurenin-Tryptophan-Ratio auf, wenn sie mit Lithium behandelt wurden. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass hsCRP-Konzentrationen umso niedriger und Homocystein-Konzentrationen umso höher ausfielen, je länger die Lithiumtherapie verabreicht wurde. Hinsichtlich der klinischen Parameter zeigte sich, dass männliche mit Lithium therapierte Probanden weniger depressive Phasen, weniger manische Phasen sowie kürzere Arbeitsausfälle aufgrund der Erkrankung aufwiesen. Über die Geschlechter hinweg ergab sich darüber hinaus, dass sich umso kürzere Arbeitsausfälle zeigten, je länger die Probanden und Probandinnen mit Lithium behandelt wurden.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit Lithium zeigte in einigen Bereichen günstige Auswirkungen auf inflammatorische und andere Stoffwechselprozesse sowie klinische Parameter. Dabei scheint für die Zukunft die geschlechtergetrennte Betrachtung jeweiliger Auswirkungen von besonderer Wichtigkeit zu sein.

ABSTRACT

Objectives: Inflammatory and other metabolic processes seem to play an important role in the development and course of bipolar affective disorder. The present study primarily investigated the characteristics of lithium therapy in bipolar disorder and its possible effects on inflammatory and clinical parameters as well as individual biomarkers.

Methods: 267 bipolar patients were divided into two groups based on their current therapy (lithium therapy / no lithium therapy) and were compared with regard to inflammatory parameters (high sensitive CRP - hsCRP, interleukin 6 - IL-6, homocysteine), additional biomarkers (tryptophan, kynurenine) and clinical parameters. In the further course, relationships between these parameters and the duration of lithium therapy were examined.

Results: While men who received lithium therapy tended to have lower IL-6 concentrations than their non-lithium-treated counterparts, the opposite picture emerged in women, according to which female investigators with lithium therapy showed higher IL-6 values. In addition, participants showed a higher kynurenine-tryptophan ratio when treated with lithium. It was also demonstrated that the longer the lithium therapy was given, the lower the hsCRP concentrations and the higher the homocysteine concentrations have been. Regarding the clinical parameters, it was found that male subjects treated with lithium had fewer depressive phases, fewer manic phases and shorter absenteeism due to the illness. In addition, it was found across gender that the longer the test subjects were treated with lithium, the shorter the absence from work.

Conclusions: Treatment with lithium showed positive effects on inflammatory and other metabolic processes as well as clinical parameters in some areas. In the future, the gender-separated consideration of the respective effects seems to be of particular importance.

EINLEITUNG

Unter der bipolaren affektiven Störung wird eine Erkrankung spezifiziert, die vor allem durch Stimmungsabnormitäten in bestimmtem Ausmaß auffällig wird. Kaum eine somatische oder psychische Erkrankung zeigt sich in einem derart gegenteiligen Verhaltensmuster wie die im Volksmund auch noch oft als ‚manische Depression‘ bezeichnete Störung. Die Betroffenen klagen dabei einerseits über sogenannte manische Phasen, welche unter anderem durch einen erhöhten Antrieb und euphorische Stimmung gekennzeichnet sind, andererseits haben bipolare Patientinnen und Patienten ebenso mit genau entgegengerichteten Gefühlslagen zu kämpfen, den depressiven Episoden, die insbesondere durch getrübtete Stimmung und stark verminderten Antrieb charakterisiert werden. Die Veränderungen im Gefühlsleben treten jedoch meist nicht dauerhaft auf, sondern werden von euthymen Phasen durchbrochen, in denen sich bipolare Patienten und Patientinnen kaum oder gar nicht von psychisch gesunden Personen unterscheiden. Die Ursachen und Auslöser der Erkrankung sind bisher noch nicht ausreichend geklärt, neben einem starken Einfluss genetischer Komponenten und Veränderungen im Neurotransmitterhaushalt werden noch einige weitere Faktoren diskutiert. Insbesondere Umweltfaktoren im psychosozialen Bereich können hierbei erwähnt werden. Auf diverse Charakteristika der Erkrankung wird etwas später noch genauer eingegangen.

Als ein Teilbereich der multifaktoriellen Genese werden in den letzten Jahren vermehrt inflammatorische Vorgänge diskutiert, welche zum Ausbruch oder einem ungünstigeren Verlauf der Störung führen könnten. In vorliegender Arbeit werden dahingehend unterschiedliche Biomarker erhoben und in Beziehung zu einer durchgeführten Lithiumtherapie gebracht. Auf welchem Weg chronische geringgradige Entzündungen die bipolare affektive Störung beeinflussen könnten, wird ebenso in einem der späteren Kapitel näher erläutert.

Eine der effektivsten Behandlungsmöglichkeiten der bipolaren affektiven Störung stellt jene mit Lithium dar. Die stimmungsstabilisierenden Wirkmechanismen dieser Therapie sind dabei ebenso noch nicht in ausreichendem Maße verstanden, eine Annäherung verschiedener Möglichkeiten wird in einem der folgenden Teilbereiche

dieser Arbeit vorgenommen. Die vorliegende Untersuchung hat als Gegenstand, inflammatorische und klinische Parameter mit Auswirkungen der Lithiumtherapie in Zusammenhang zu bringen, um so bessere Rückschlüsse auf den Verlauf der Erkrankung zu ermöglichen.

Im Weiteren werden nun die bereits erwähnten Untersuchungsgegenstände und möglichen Erklärungen zur bipolaren Erkrankung, zur Therapie mit Lithium und zu Entzündungsvorgängen vorgestellt und beleuchtet.

Die bipolare affektive Störung

Bei der bipolaren affektiven Störung handelt es sich um eine Erkrankung der Psyche, die durch Veränderungen im Bereich der Affektivität und des Antriebs gekennzeichnet ist. Dabei sind Gefühlsschwankungen, welche meist länger und/oder stärker ausfallen als physiologische Stimmungsveränderungen und das Leben der Betroffenen in höherem Maße beeinträchtigen, in beide Richtungen möglich. Eine manische Episode wird dabei als Phase erhöhten Antriebes und überschwänglicher Stimmung angesehen, während eine depressive Episode genau das Gegenteil darstellt. Im Rahmen der Erkrankung sind dabei unterschiedliche Schweregrade und Mischformen möglich, sowohl die Dauer wie auch die Anzahl der Episoden und der Ablauf variieren stark von einer zur anderen betroffenen Person. Tabelle 1 zeigt die unterschiedlichen Formen der Erkrankung, welche nach der 5. Auflage des Klassifikationssystems DSM [1] unterschieden werden. Relevant für die vorliegende Arbeit sind dabei jene der Bipolar-I und Bipolar-II-Störung, weshalb nur diese im Weiteren näher beschrieben werden.

Tabelle 1.

Aufzählung der unterschiedlichen Formen der bipolaren affektiven Störung

Formen der bipolaren affektiven Störung
- Bipolar I
- Bipolar II
- Zykllothyme Störung
- Substanz-/Medikamenteninduzierte bipolare Störung
- Bipolare und verwandte Störungen aufgrund einer anderen medizinischen Krankheit
- Anders spezifizierte bipolare Störung
- Bipolare Störung - unspezifiziert

Die Patienten und Patientinnen der vorliegenden Untersuchung wiesen allesamt entweder die Diagnose einer Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung auf, diese beiden Unterarten der Erkrankung werden demnach im Folgenden beschrieben.

Eine Voraussetzung für die Bipolar-I-Störung ist eine voll ausgeprägte manische Episode. Eine depressive Episode ist nach der 5. Auflage des DSM keine notwendige Gegebenheit für die Diagnosestellung mehr, wobei so gut wie alle Patienten und Patientinnen, die zeitlebens eine voll ausgeprägte Manie entwickeln, im Verlauf auch an zumindest einer depressiven Episode leiden [1].

Bei der Bipolar-II-Störung muss im Verlauf mindestens eine sogenannte hypomane Phase aufgetreten sein, während manische Phasen ausgeschlossen werden müssen. Außerdem stellt hierbei die Ausprägung von zumindest einer depressiven Episode ebenso eine notwendige Voraussetzung für die Diagnosestellung dar.

Die für die jeweiligen Episoden charakteristischen Symptome und deren Dauer nach DSM-V gelten wie folgt [1]:

Manische Episode

Die manische Episode stellt eine anhaltende abnorm gehobene, expansive oder reizbare Stimmung und dauerhaft übersteigerte zielgerichtete Aktivität dar, die für mindestens eine Woche anhält und beinahe jeden Tag und nahezu über den gesamten Tag hinweg andauert. Zusätzlich dazu müssen mindestens drei (bzw. bei reizbarer Stimmung vier) der folgenden Symptome auftreten:

- übersteigertes Selbstwertgefühl oder Größenideen
- vermindertes Schlafbedürfnis
- vermehrte Gesprächigkeit oder Rededrang
- Ideenflucht oder Gedankenrasen
- erhöhte Ablenkbarkeit durch irrelevante Reize
- gesteigerte zielgerichtete Aktivität (sozial, beruflich, sexuell) oder psychomotorische Unruhe
- übermäßige Beschäftigung mit Aktivitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit negative Konsequenzen nach sich ziehen

Außerdem gilt die Voraussetzung, dass die soziale oder berufliche Funktionstüchtigkeit des bzw. der Betroffenen beeinträchtigt sein muss oder eine Hospitalisierung erforderlich ist, um sich selbst oder anderen Personen nicht zu schaden. Dieser Zustand muss dabei untypisch für die betroffene Person sein und darf nicht durch medikamentöse oder andere Substanzen hervorgerufen werden.

Hypomane Episode

Im Gegensatz zur manischen Episode muss die anhaltende gehobene expansive oder gereizte Stimmung für mindestens vier Tage anhalten. Auch hierbei müssen zumindest drei (bzw. bei reizbarer Stimmung vier) der sieben vorher genannten Manie-Kriterien bestehen. Im Rahmen der hypomanen Episode muss eine deutlich erkennbare Veränderung im Verhalten, der Stimmung und der Leistung vorhanden und für andere beobachtbar sein. Im Gegensatz zur Manie ist jedoch für die Diagnosestellung keine Hospitalisierung erforderlich, außerdem fehlen deutliche Funktionsbeeinträchtigungen und psychotische Symptome.

Depressive Episode

Mindestens fünf der folgenden Symptome müssen gemeinsam in einem mindestens zweiwöchigen Zeitraum nahezu jeden Tag und meist über den gesamten Tag hinweg auftreten und charakterisieren eine Veränderung der zuvor bestehenden Funktionstüchtigkeit der betroffenen Person. Dabei muss entweder das Vorhandensein von depressiver Stimmung oder der Verlust von Interesse oder Freude zumindest eines dieser Symptome darstellen:

- gedrückte, depressive Stimmung
- Interessensverlust oder Freudlosigkeit bei nahezu allen Aktivitäten
- verminderter oder erhöhter Appetit mit unbeabsichtigten Gewichtsveränderungen
- Schlafstörungen
- psychomotorische Unruhe oder Hemmung
- Verminderung des Antriebs einschließlich erhöhter Ermüdbarkeit
- Gefühle von Wertlosigkeit und übersteigerte Schuldgefühle
- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit oder Unfähigkeit, Entscheidungen zu treffen
- wiederkehrende Gedanken über den Tod oder Suizidgedanken, -handlungen oder erfolgte Selbstverletzung

Auch hierbei müssen die Symptome zu klinisch signifikanten Funktionseinschränkungen führen und dürfen nicht auf medikamentöse oder andere substanzinduzierte Effekte zurückzuführen sein.

Epidemiologische Aspekte der bipolaren affektiven Störung

Die Häufigkeit ist je nach Erscheinungsform nur relativ schwierig einzuschätzen. Die Lebenszeitprävalenz der Bipolar-I-Erkrankung wird von Rothenhäusler und Täschner [2] auf etwa 0.3 - 1.5% eingeschätzt, während die Bipolar-II-Störung bei ungefähr 5.5% der Bevölkerung auftritt. Vor allem in Bezug auf die Bipolar-II-Form könnte die Dunkelziffer noch deutlich höher ausfallen, da dieses Störungsbild in seiner milden Form oft als berauschend und höchst angenehm von den Patienten und Patientinnen empfunden wird, und demnach die Behandlung dieses Zustandes von ihnen erst gar nicht angestrebt wird. Dadurch werden hypomane Phasen oft nicht registriert und behandelt, solange die Patienten und Patientinnen nicht durch familiäre

Angehörige, Verwandte oder Bekannte, denen das Verhalten als abnorm erscheint, zur Therapie animiert werden.

Stellt man die bipolare affektive Störung der klassischen unipolaren Depression gegenüber, zeigt sich bei ersterer kein Unterschied in der Auftretenswahrscheinlichkeit zwischen den Geschlechtern. Außerdem scheint die unipolare Depression eine geringere biologische Disposition aufzuweisen, da sie allem Anschein nach in stärkerem Zusammenhang mit psychosozialen Belastungsfaktoren steht [2].

Darüber hinaus liegt einer der stärksten und konsistentesten Risikofaktoren der bipolaren Erkrankung in einer familiären Häufung. Nach der American Psychiatric Association [1] haben erwachsene Personen, deren Verwandte an einer der beiden Störungsformen leiden, ein um etwa zehnfach erhöhtes Risiko, selbst zu erkranken, wobei die Wahrscheinlichkeit umso höher gesehen werden kann, je näher der Verwandtschaftsgrad ist.

Weitere Charakteristika liegen beim Vergleich zur unipolaren Depression in einem früheren Manifestationsalter mit etwa 25 bis 30 Jahren, außerdem weisen bipolare Patienten und Patientinnen höhere Suizid- und Komorbiditätsraten auf [2].

Rezidivierende Stimmungsepisoden können im Rahmen der Störung als Normalform angesehen werden. Über 90% der bipolar Erkrankten zeigen mehrere depressive, hypomane oder manische Episoden im Verlauf. Eine Sonderform stellt das sogenannte ‚Rapid Cycling‘ dar, in welchem die Stimmungsepisoden besonders häufig und in kurzen Intervallen auftreten. Mindestens vier Stimmungsepisoden innerhalb eines Jahres gelten dabei diagnostisch als wegweisend [1].

Mögliche Ursachen der bipolaren affektiven Störung

Es scheint als relativ sicher, dass die bipolare Erkrankung nicht einer bestimmten Ursache, sondern viel eher einer Mischung aus unterschiedlichen Faktoren zuzuschreiben ist [3]. Wie bereits erwähnt nehmen dabei genetische Einflüsse eine Sonderstellung ein, sie könnten möglicherweise die wichtigste Grundlage für die Anfälligkeit gegenüber äußeren Einflüssen bilden und so den Verlauf der Erkrankung mitbestimmen. Darüber hinaus könnten wiederum bestimmte Zellfunktionen, Neurotransmittervorgänge, neuronale Plastizitätsprozesse oder die zirkadiane Rhythmik beeinträchtigt sein, wie Haack, Pfennig und Bauer [3] anführen.

Die genannten sowie weitere Autoren und Autorinnen gehen dabei noch etwas genauer auf mögliche Ansätze ein:

Genetische Befunde

Die bipolare Störung wird wie erwähnt mit großer Wahrscheinlichkeit über genetische Komponenten beeinflusst. Die bisherigen Forschungsarbeiten zu unterschiedlichen Genpolymorphismen konnten die hohen Vererbungsraten bisher nicht restlos klären. Im Rahmen des Vergleichs psychiatrischer Erkrankungen konnten jedoch Geschwind und Flint [4] nachweisen, dass die bipolare affektive Störung nach der Schizophrenie am zweitstärksten durch genetische Faktoren beeinflusst wird. Dabei brachten sie Variationen von bestimmten DNA-Bereichen mit der Manifestation der Erkrankung in Zusammenhang.

Neurochemie

Mit ziemlicher Sicherheit stellen auch abnorme Neurotransmitterkonzentrationen der Betroffenen einen wichtigen Stellenwert bei der Krankheitsentstehung bzw. dessen Verlauf dar. Ebenso wie bei der unipolaren Depression scheinen vor allem die Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und biogene Amine hierbei verändert zu sein. Die erfolgreiche Behandlung depressiver Episoden und die Gefahr eines Umschlags in manische Phasen durch antidepressive Substanzen sprechen dabei klar für diese These. Bisher konnte jedoch auch dazu noch kein in sich ausreichend schlüssiges Krankheitsmodell entwickelt werden [5].

Neuroendokrinologie

Bei der Regulation verschiedener Stressreaktionen konnte unter anderem gezeigt werden, dass unterschiedliche Hormonkonzentrationen in bestimmten Situationen bei unipolaren und bipolaren Patienten und Patientinnen verändert sind. Beispielsweise zeigten diese Personen während depressiver Episoden erhöhte basale Kortisolsekretionswerte [6]. Darüber hinaus kamen Bauer, Goetz, Glenn und Whybrow [7] zu dem Ergebnis, dass bereits geringe pathologische Veränderungen im Bereich des Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Systems zu Änderungen im

Gehirnstoffwechsel führen können, welche schließlich abnorme Verhaltensänderungen begünstigen könnten.

Lithium-Therapie bei bipolarer affektiver Störung

Bereits über 60 Jahre wird Lithium zur Prophylaxe von wiederkehrenden manischen Phasen eingesetzt, auch heute noch gelten diese Salze als wirkungsvolle therapeutische Möglichkeit, um im Rahmen der Erkrankung stimmungsstabilisierende Effekte zu erzielen. Der genaue Wirkmechanismus konnte dabei bis heute nicht eindeutig identifiziert werden. Vermutet werden zum momentanen Zeitpunkt insbesondere Signaltransduktionsmechanismen und eine Vielzahl an biochemischen Mechanismen, wie beispielsweise eine serotoninagonistische Wirkung. Zusätzlich wurden ebenso bereits Einwirkungen auf das zirkadiane System erforscht, was mit chronobiologischen Hypothesen von affektiven Störungen zu vereinbaren wäre.

Schwierig kann sich der Einsatz der Lithiumtherapie vor allem aufgrund von zwei Problemen gestalten: Einerseits besitzt die Behandlung nur eine geringe therapeutische Breite, dementsprechend sind regelmäßige Kontrollen der Lithiumkonzentration im Blut unbedingt notwendig. Andererseits kann der Einsatz zu einer breiten Palette an Nebenwirkungen führen, die zwar bedingt unter Kontrolle gehalten werden können, jedoch trotzdem nicht selten zu einem Therapieabbruch führen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören dabei Müdigkeit, Gewichtszunahme, fein- oder grobschlägige Tremorarten oder übermäßiger Durst gepaart mit Polyurie. Kommt es zu einer Lithiumintoxikation können noch schwerere Nebenwirkungen auftreten, hierbei seien beispielsweise Desorientiertheit, Somnolenz oder Bewusstseinsstörungen erwähnt. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass in rund 65 – 80% der Fälle ein Therapieerfolg durch Lithium erzielt werden kann, was entweder an einer völligen Rezidivfreiheit, einer Verringerung der Rezidivrate oder einer Verringerung der Schweregrade der Phasen erkennbar ist. Die Lithiumtherapie gilt dadurch nach wie vor als ‚Gold-Standard‘ in der Behandlung der bipolaren affektiven Störung [8].

Inflammatorische Parameter und Biomarker

Das Immunsystem des Menschen sorgt in seiner physiologischen Idealform dafür, gefährliche Keime, Bakterien, Viren oder andere Moleküle, welche zur Beeinträchtigung der Gesundheit führen können, unschädlich zu machen. Für diese Funktion ist eine außerordentlich komplexe Kommunikationsstruktur nötig, die es den ausführenden Zellen oder anderen Bestandteilen des Immunsystems erlaubt, aufeinander abgestimmte Reaktionen hervorzurufen. Funktionieren jene Prozesse, dann werden die potentiell schädlichen Strukturen angegriffen und unschädlich gemacht [9].

Im Rahmen einer immunologischen Reaktion kann als eine Möglichkeit eine Entzündung auftreten, welche unter anderem durch Rötung, Überwärmung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit der betroffenen Stelle auffallen kann und dem Körper dabei hilft, unnatürliche, möglicherweise schädliche Vorgänge zu erkennen und zu bereinigen. Ein physiologisch ablaufender Entzündungsprozess kann für sich genommen bereits durch das Unschädlich-Machen von Erregern einen möglichen Schaden verhindern und einen gewissen Gesundheitszustand wiederherstellen. Dementsprechend stellen Entzündungsprozesse einen wichtigen Gegenstand für die Gesundheit des Menschen dar.

Da jedoch in diesem komplizierten System auch unzählige Fehler passieren können, kann das Immunsystem als Ganzes oder Teile davon entweder zu schwach oder zu stark auf mögliche schädigende Situationen reagieren. So gibt es auch die Möglichkeit, dass eine zu starke oder zu lang andauernde Reaktion dem Körper schadet. Im Rahmen der bipolaren affektiven Störung wird vermutet, dass eine chronische systemische – also den gesamten Körperkreislauf betreffende – Entzündungsreaktion zu Beeinträchtigungen oder strukturellen Schäden des Gehirns führt und dadurch die Entstehung oder den Verlauf der Erkrankung beeinflusst [10].

Interleukin 6 und C-reaktives Protein

Der Kommunikation innerhalb des Immunsystems dienen unter anderem bestimmte Stoffe, sogenannte ‚Entzündungsmediatoren‘, welche inflammatorische Prozesse hemmen oder aktivieren. Klinisch werden diese in medizinischen Fachkreisen dazu verwendet, Rückschlüsse auf die im Körper ablaufenden Reaktionen zu ziehen,

um adäquat einzuschätzen, in welchem Zustand sich die betroffene Person befindet. Eine wichtige und oft untersuchte Gruppe dieser Mediatoren sind ‚Zytokine‘, welche in die Untergruppen ‚Interleukine‘, ‚Interferone‘, ‚Chemokine‘ und ‚Tumornekrosefaktoren‘ aufgegliedert werden können [9]. Aus der Gruppe der Interleukine wird in vorliegender Untersuchung das ‚Interleukin 6‘ für diverse Berechnungen verwendet. Dieser Entzündungsmediator sorgt für eine grundsätzliche Aktivierung immunologischer Prozesse und zählt damit zu den ‚pro-inflammatorischen Zytokinen‘. Es wird dabei von unterschiedlichen Immunzellen gebildet und in verschiedene Regionen des Körpers transportiert. Ein wichtiger Zielort ist dabei die Leber, in der es dafür sorgt, dass ein weiterer wichtiger Stoff für Entzündungsprozesse synthetisiert wird, das ‚C-reaktive Protein‘, welches als zweiter Entzündungsmediator in der vorliegenden Forschungsfrage gemessen und untersucht wird. Dieses gehört zur Gruppe der ‚Akute-Phase-Proteine‘, einer Art von Eiweißmolekülen, die schon nach kurzer Zeit im Rahmen einer Entzündungsreaktion ins Blut abgegeben wird. Vereinfacht ausgedrückt sorgt es dabei dafür, dass körperfremde Strukturen besser erkannt und von den Zellen des Immunsystems schneller unschädlich gemacht werden können. Im klinischen Alltag stellt die Bestimmung der CRP-Konzentration im Blut einen wichtigen diagnostischen Wert dar, um Entzündungsreaktionen zu erkennen. Nach etwa 6 - 10 Stunden steigt es dabei an und weist eine Halbwertszeit von etwa 24 Stunden auf. Das ebenso gemessene Interleukin-6 gilt insgesamt als noch sensiblerer Parameter zur Diagnostik von Entzündungen, es steigt praktisch sofort an und stellt den früheren Mediator dar [9]. Um die Konzentrationen im Blut der Patienten und Patientinnen besser einschätzen zu können, wurden vom ‚Center for Disease Control and Prevention‘ in Zusammenarbeit mit der ‚American Heart Association‘ Grenzwerte ermittelt, die der Risikoeinschätzung des CRP bezüglich kardiovaskulären Langzeitriskos dienen und als ‚chronisch geringgradige systemische Entzündungsreaktionen‘ bezeichnet werden [11]. Dabei entsprechen Werte von unter 1 mg/L einem niedrigen Risiko, während Konzentrationen zwischen 1mg/L und 3mg/L einem durchschnittlichen und Werte zwischen 3mg/L und 10mg/L einem hohen Risiko entsprechen. Konzentrationen, die über diese Werte hinausgehen, können im Allgemeinen einer akuten Infektion zugeschrieben werden und sind demnach abklärungsbedürftig. In Bezug auf das Interleukin-6 wird in dieser Untersuchung ein Grenzwert von 10pg/ml definiert [12], Werte unterhalb dieser Grenze

gelten dabei als normal und entsprechen der Konzentration eines gesunden Erwachsenen ohne Infektionszeichen. Werte darüber weisen hingegen – je nach Höhe – auf eine lokale oder systemische Infektion hin.

Homocystein

Zusätzlich zu den erwähnten Entzündungsparametern wurden in vorliegender Studie die Konzentrationen eines weiteren Biomarkers erhoben, jene des Bluteiweißstoffes ‚Homocystein‘. Diese Aminosäure wird als eine Zwischenstufe des Methioninhaushaltes gebildet. Dabei können hohe Homocystein-Konzentrationen auf verschiedene Weise zu neurotoxischen Reaktionen führen. Salagre und Kollegen [13] führen dabei unter anderem mitochondriale Dysfunktionen, oxidative Schädigungen wie auch pro-inflammatorische Effekte und gehäufte Apoptosen als mögliche Gründe an.

Tryptophan und Kynurenin

Die letzten beiden Biomarker, die eine Rolle in entscheidenden Entzündungs- und Stoffwechselprozessen der bipolaren Erkrankung spielen könnten und die in vorliegender Untersuchung betrachtet wurden, sind die Aminosäuren Tryptophan und Kynurenin, wobei letztere ein Abbauprodukt ersterer darstellt.

Tryptophan ist eine Aminosäure, welche vom menschlichen Körper nicht selbst produziert werden kann sondern von außen zugeführt werden muss. Sie zählt demnach zu den sogenannten essentiellen Aminosäuren. Ein wichtiges Biosyntheseprodukt dieser Aminosäure ist Serotonin, ein außerordentlich bedeutsamer Baustein bei der Entstehung und Behandlung vieler psychischer Erkrankungen. Beim Abbau von Tryptophan entsteht schließlich der weitere gemessene Biomarker Kynurenin.

Bestimmte Entzündungsprozesse zeigen Auswirkungen auf diese Stoffwechselvorgänge und sorgen so dafür, dass sich die Konzentrationen dieser Parameter – Tryptophan, Kynurenin und Serotonin – aus dem Gleichgewicht bringen lassen. Besonders in pro-inflammatorischem Milieu wird Tryptophan vermehrt in Kynurenin umgewandelt [14]. In weiterer Folge kann dies schließlich zu Veränderung im Verhalten der betroffenen Personen führen. [15]

Die Kynurenin-Tryptophan-Ratio, welche in vorliegender Studie zur Beschreibung dieser Stoffwechselprozesse verwendet wird, bildet dabei das Ausmaß des Tryptophan-Abbaus ab und gilt dabei stellvertretend als Maß für die Aktivität des Enzyms ‚Indolamin-Dioxygenase‘ (IDO), welches Tryptophan zu Kynurenin umbaut. [16] Bei Entzündungsreaktionen wird die Metabolisierung von Tryptophan in Richtung Kynurenin forciert, die Ratio ist damit ein indirekter Marker für Entzündungsprozesse im Körper. Indirekt soll die Kynurenin-Tryptophan-Ratio auch einen Wert andeuten, wieviel Tryptophan für die Synthese und Bereitstellung von Serotonin vorhanden ist.

Bisherige wissenschaftliche Erkenntnisse

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich vor allem mit klinischen sowie Entzündungsparametern in Verbindung mit der Durchführung einer Lithiumtherapie bei bipolarer affektiver Störung. Insgesamt liegen bisher noch keine eindeutigen Forschungsergebnisse zum Auftreten diverser Entzündungsmediatoren bei bipolarer Erkrankung vor. Am ehesten wurden bisher die Konzentrationen der Entzündungsparameter ‚CRP‘ und ‚IL-6‘ untersucht. Die Auswirkungen und Zusammenhänge einer Lithium-Therapie waren bisher in diesem Zusammenhang aus subjektiver Sichtweise noch seltener Forschungsgegenstand von wissenschaftlichen Erhebungen. Das folgende Kapitel soll soweit möglich einen übersichtlichen Überblick über den derzeitigen Forschungsstand geben. Insbesondere Ergebnisse zu einzelnen klinischen Parametern stellen darüber hinaus einen neuen, bisher kaum untersuchten Gegenstand, dar.

Entzündungsmediatoren und Biomarker bei bipolarer affektiver Störung

Interleukin 6 und C-reaktives Protein

In einer Übersichtsarbeit von Misiak et al. [17] wurden Entzündungswerte von bipolaren Patienten und Patientinnen und gesunden Kontrollpersonen verglichen. Dieser Review enthielt insgesamt neun Studien, wobei auch diese aufgrund von methodischer Heterogenität nur eingeschränkt miteinander in Beziehung gesetzt werden können. Dieser Umstand lässt bereits darauf schließen, dass in diesem Forschungsbereich

bisher noch relativ wenige Daten zur Forschungsfrage vorliegen. Die Autoren und Autorinnen kamen dabei zu dem Ergebnis, dass in allen untersuchten Arbeiten bipolare Patienten und Patientinnen durchschnittlich höhere CRP-Werte aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen. Bezüglich der IL-6-Konzentrationen ergaben sich hingegen heterogene Ergebnisse.

Ein wichtiger Faktor, der dabei beachtet werden muss, ist das Körpergewicht bzw. das abdominelle Fettgewebe der Untersuchungspersonen. Insgesamt sind Personen, die an einer bipolaren affektiven Störung leiden, übergewichtiger als gesunde Personen [18]. Diese Ergebnisse zeigen auch einige andere Forschungsarbeiten [19]. Das Vorliegen von Übergewicht führt in weiterer Folge zu einer Erhöhung von Entzündungsmediatoren, wie unter anderem Hermsdorff, Zulet, Puchau und Martinez [20] zeigen konnten. Personen mit einem hohen Anteil an abdominellem Fett wiesen dabei höhere CRP-, höhere IL-6 und weitere Erhöhungen von inflammatorischen Parametern auf.

Eine Erklärung, inwieweit ein höherer BMI zu erhöhten Entzündungswerten führen kann, lieferten dabei Spyridaki, Avgoustinaki und Margioris [21]. Sie postulieren, dass bei einem Überangebot an Fetten (insbesondere Triglyzeriden) bestimmte Zellen (‚Adipozyten‘), die normalerweise diese Moleküle speichern, überfüllt werden. Dies führt schließlich dazu, dass die übermäßige Anhäufung von Triglyzeriden ins umliegende Gewebe abgegeben wird und dadurch lokale Inflammationsprozesse entstehen. Über die Vermittlung bestimmter Immunzellen, welche die ablaufenden Entzündungsprozesse verstärken, gelangen die Immunmodulatoren ins Blut. Es ergibt sich dadurch eine systemische Entzündungsreaktion, die unter anderem über den CRP-Wert gemessen werden kann.

Einen differenzierten Blick bezüglich Entzündungsmediatoren und der bipolaren affektiven Störung ermöglicht die Untersuchung von Sayana et al. [22]. Hierbei zeigte sich beim Vergleich der Gruppe der bipolaren Patienten und Patientinnen mit der gesunden Kontrollgruppe, dass erstere eine erhöhte Konzentration an pro-inflammatorischen sowie eine geringere Konzentration an anti-inflammatorischen Zytokinen aufwies. Dieses Ergebnis war dabei vor allem in den akuten manischen oder depressiven Phasen feststellbar, während sich in den euthymen Phasen kleinere oder gar keine Unterschiede zeigten. Dies stellt einen Hinweis darauf dar, dass

möglicherweise schädigende Entzündungsprozesse hauptsächlich während der Stimmungsepisoden auftreten und auf die Betroffenen einwirken.

Ein besonders interessantes Ergebnis lieferte auch die Arbeit von Bond et al. [23], die sowohl den BMI wie auch Entzündungswerte bei bipolaren Patienten und Patientinnen und gesunden Personen erhoben hatten. Dabei stellte sich heraus, dass der erhobene BMI in beiden Gruppen jeweils höhere pro-inflammatorische Zytokinkonzentrationen vorhersagen konnte. Bemerkenswert war jedoch vor allem, dass der BMI in der gesunden Kontrollgruppe auch erhöhte anti-inflammatorische Konzentrationen vorhersagen konnte, in der Gruppe der bipolaren Patienten und Patientinnen hingegen nicht. Dies könnte darauf schließen lassen, dass bestimmte Vorgänge des Immunsystems bei bipolar Erkrankten die übermäßige Entzündungsreaktion nicht ausreichend abfangen können, was in weiterer Folge durch das ständig erhöhte entzündliche Milieu zu Störungen im Gehirnstoffwechsel oder strukturellen Schäden führen könnte.

Eine weitere Untersuchung, die sich mit differenzierten Zusammenhängen zwischen Entzündungsvorgängen und Stimmungsphasen der bipolaren Erkrankung auseinandersetzte, war jene von Queissner et al. [24]. Dabei stellte sich bei einer Stichprobengröße von knapp 200 bipolaren Patienten und Patientinnen heraus, dass die erhobenen Entzündungsparameter CRP und IL-6 nur bei Frauen mit manischen und depressiven Charakteristika zusammenhingen, während dies bei Männern nicht der Fall war. Demzufolge waren die betroffenen bipolaren Patientinnen öfter in eine depressive oder manische Phase geraten, je höher ihre CRP-Konzentrationen im Blut waren. Darüber hinaus war aufgefallen, dass die Höhe der CRP- und IL-6-Werte auch mit der manischen Symptomatik der Patientinnen vergesellschaftet war. Diese Ergebnisse weisen unter anderem darauf hin, dass bei Betrachtung dieses Forschungsgegenstandes ebenso beachtet werden muss, dass inflammatorische Vorgänge möglicherweise bei beiden Geschlechtern unterschiedlich ablaufen oder unterschiedliche Auswirkungen zeigen könnten.

Homocystein

Im Rahmen der bipolaren Erkrankung wurden bisher unter anderem höhere Homocystein-Werte bei bipolaren Patienten und Patientinnen gemessen [25]. Aufgrund

der möglichen toxischen Auswirkungen erhöhter Konzentrationen dieser Aminosäure kann man Vermutungen anstellen, dass diese ebenso zu einem ungünstigeren Verlauf der Erkrankung beitragen können. So war bereits festgestellt worden, dass höhere Homocystein-Konzentrationen mit schlechteren kognitiven Leistungen der bipolaren Patienten und Patientinnen einhergingen [26]. Höhere Messwerte waren außerdem vor allem bei Männern erhoben worden [27], wobei die Gründe und Auswirkungen dessen noch diskutiert werden. Bezüglich der Auswirkungen auf psychosoziale Funktionen sind sich die Ergebnisse der wenigen bisher durchgeführten Studien noch uneinig. Eine Studie von Sanchez-Autet et al. [28] zeigte beispielsweise, dass bei Männern die Höhe der Homocysteinspiegel mit schlechteren psychosozialen Fähigkeiten vergesellschaftet war.

Als weitere Untersuchung, welche den möglichen Wert der Homocystein-Bestimmung bei bipolarer affektiver Störung herausstreicht, sei jene von Chen et al. [29] erwähnt. Diese zeigte, dass die erhobenen Homocysteinkonzentrationen einen besseren Prädiktor der kognitiven Leistung der Erkrankten darstellten als das Alter, in welchem die bipolare Störung ausgebrochen war.

Tryptophan und Kynurenin

Zum Abschluss sollen nun noch Ergebnisse betreffend der Tryptophan- und Kynurenin-Stoffwechselprozesse bei psychischen Erkrankungen präsentiert werden. Hierbei kann man beispielsweise sehen, dass einige Studien, die im Labor an Tieren durchgeführt wurden, darauf schließen lassen, dass die Exposition einiger verschiedener Zytokine oder zytokininduzierender Stoffe den Serotonin-Umsatz in unterschiedlichen Hirnregionen verändern kann [15].

Das Enzym IDO, welches den Abbau von Tryptophan in Kynurenin steuert, kann wiederum durch verschiedene Entzündungsmediatoren stimuliert werden, wobei eine höhere Aktivität zu einem vermehrten Tryptophan-Abbau und einer vermutlich geringeren Serotonin-Verfügbarkeit, u.a. auch im Zentralnervensystem, führt [30]. Sehr wohl konnte in dieser Hinsicht bereits gezeigt werden, dass sich eine plötzliche diätetische Verminderung von Tryptophan in depressiven Symptomen bei vulnerablen Personen niedergeschlagen hatte [31].

Auch andere Forschergruppen konnten bereits Ergebnisse nachweisen, die in eine ähnliche Richtung weisen. So wurde gezeigt, dass verringerte Tryptophan- und erhöhte Kynurenin-Konzentrationen im peripheren Blut Zusammenhänge mit der Entwicklung von Depressionen bei Patienten und Patientinnen zeigten [32]. Die Veränderungen wurden dabei durch die Induktion bestimmter Entzündungsmediatoren hervorgerufen.

Hierzu kommt, dass zusätzlich zu den Befunden der Tryptophan-Erschöpfung auch die vermehrte Erzeugung von Kynurenin alleine bereits wichtige Effekte auf Neurotransmitterfunktionen und das Verhalten haben kann. [33] Beispielsweise hat die Erhebung der Kynurenin-Konzentrationen für sich alleine bereits Zusammenhänge mit depressionsähnlichen Verhaltensweisen zeigen können [34].

Schließlich konnte speziell bezüglich der bipolaren Erkrankung nachgewiesen werden, dass sowohl die Kynurenin-Konzentrationen für sich gesehen wie auch die Kynurenin-Tryptophan-Ratio bei bipolaren Patienten und Patientinnen signifikant höher waren als jene Werte von gesunden Kontrollpersonen. Besonders stark waren diese Ergebnisse bei übergewichtigen bipolaren Betroffenen ersichtlich [16].

Lithiumtherapie bei bipolarer affektiver Störung

In einem Review von Licht [35] fasste der Autor zusammen, dass Lithium bezüglich der Reduktion von akuten manischen und bipolaren Symptomen einer der besten, möglicherweise die allerbeste Alternative darstellt, was auch aus der Stellung in den aktuellen Guidelines ersichtlich wird. Hierzu kommt, dass Lithium auch von einem ökonomischen Standpunkt her die günstigste Therapievariante darstellt.

Auch ein systematischer Überblick von Won und Kim [36] kam zu dem Schluss, dass Lithium die Therapievariante der Wahl bei akuten manischen, gemischten und depressiven Episoden gemeinsam mit einer langzeitprophylaktischen Wirkung bei bipolarer affektiver Störung darstellt. Sie führen dabei mehrere mögliche Mechanismen an, wie beispielsweise verschiedene Einwirkungen auf neurotrophe Faktoren, Neurotransmitter, oxidative Metabolismen, Apoptose-Vorgänge sowie neuronale Plastizität.

Mit der Frage, ob sich Lithiumsalze auch auf inflammatorische Vorgänge im Rahmen der Erkrankung auswirken können, beschäftigten sich bereits Nassar und Azab

[37]. Dabei betrachteten sie unterschiedliche Studien, die sowohl die Auswirkungen auf pro- sowie antiinflammatorische Entzündungsmediatoren gemessen hatten. Mit der Warnung, dass in den betrachteten Untersuchungen größtenteils unterschiedliche experimentelle Bedingungen herrschten, gaben sie schließlich an, dass es sowohl Anzeichen für verstärkte pro- wie auch für erhöhte anti-inflammatorische Effekte gab. Auch bezüglich des pro-inflammatorischen Zytokins ‚Interleukin 6‘ waren sowohl Studien aufgefallen, welche eine Verringerung der IL-6-Konzentration zeigten, ebenso wie andere Ergebnisse eine Erhöhung sowie keine Veränderungen der IL-6-Spiegel erkennen ließen. Demzufolge scheint noch Nachholbedarf in der Erforschung der Zusammenhänge zwischen dem Einsatz von Lithium und Entzündungsvorgängen zu bestehen, um klarere, eindeutige Ergebnisse aus diesem Untersuchungsbereich zu erhalten. Eine mögliche Erklärung der Autoren, wie die Therapie zu einer verminderten Entzündungsreaktion führen könnte, kann in Abbildung 1 betrachtet werden.

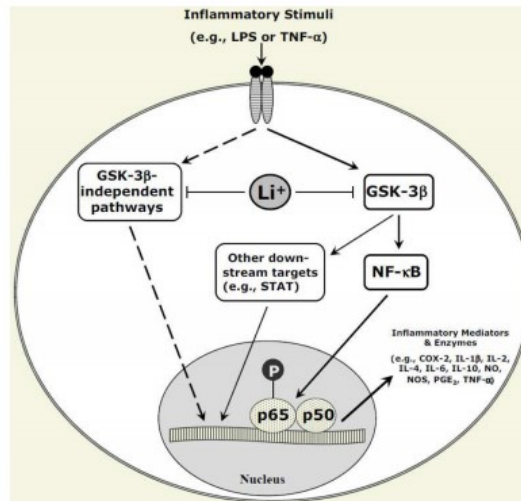


Abbildung 1. Vereinfachtes Modell zur Veranschaulichung des Zusammenhangs zwischen Lithium und einer Entzündungsreaktion [29]. Lithium hemmt GSK-3β, was zu einer verminderten NFκB-Aktivität führt. Die Reduktion der NF-κB-Aktivität führt zu einer abgeschwächten Expression entzündungsassoziierter Mediatoren und Enzyme. Die Inhibition von GSK-3β durch Lithium beeinflusst andere nachgeschaltete Effektoren (von GSK-3β) wie STAT, was ebenfalls zu einer Unterdrückung der Entzündungsreaktion führt. Zusätzlich verändert Lithium die Entzündungsreaktion durch GSK-3β-unabhängige Mechanismen.

Auch außerhalb der bipolaren Erkrankung werden Lithiumsalzen positive Effekte bezüglich Entzündungsvorgängen und stimmungsstabilisierenden Effekten nachgesagt.

In einer Studie von Beurel und Jope [38] wurden Möglichkeiten vorgestellt, inwieweit sich die Therapie über veränderte Entzündungsmediatoren auf suizidales Verhalten auswirken kann. Die Autoren befassten sich dabei mit neuroinflammatorischen Mechanismen, also mit Konzentrationen von Entzündungsparametern im zentralen Nervensystem. Dabei seien vermehrte entzündliche Prozesse mit pro-suizidalen Verhaltensweisen in Zusammenhang zu bringen, wie unter anderem Aggression, Impulsivität und Depression. Lithium sei dahingehend mit einer Verminderung der Inflammation und ebenso einer Verminderung dieser Verhaltensweisen in Zusammenhang gebracht worden. Ein wahrscheinlicher Pfad, über welchen diese Effekte vermittelt werden könnten, sei jener über den Mediator ‚glycogen-synthase-kinase3‘ (GSK3), welcher in Tierversuchen mit einer starken Förderung inflammatorischer Prozesse und aggressivem und depressivem Verhalten in Verbindung gebracht wurde. Ein einfaches Schema zu diesen Vorgängen ist in Abbildung 2 ersichtlich.

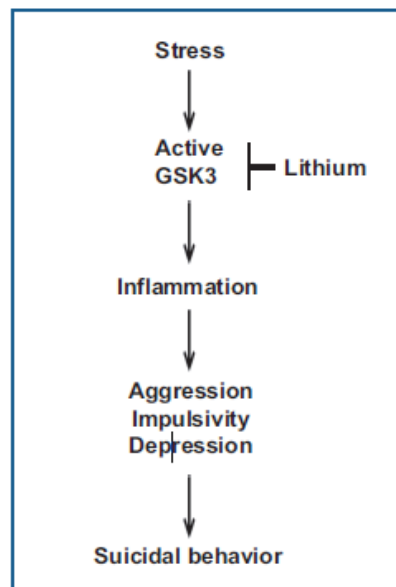


Abbildung 2. Schema eines möglichen Signalwegs, der zu Selbstmordverhalten führen kann [30]. Das Schema zeigt hypothetische Bestandteile von Mechanismen, die zum Selbstmordverhalten beitragen. Stress ist dafür verantwortlich, dass GSK3 im Gehirn von Nagetieren aktiviert wird. Aktives GSK3 fördert Entzündungen, wobei angenommen wird, dass Entzündungsreaktionen dazu beitragen, Komponenten des suizidalen Verhaltens wie Aggression, Impulsivität und Depression hervorzurufen. Lithium ist demgegenüber ein etablierter Inhibitor von GSK3, wodurch vermutet wird, dass dies zu seinen antisuizidalen Wirkungen beiträgt.

Hypothesen

Unterschiedshypothesen

Hypothese 1

„Jene Patientinnen und Patienten, die eine Lithiumtherapie erhalten, zeigen geringere Konzentrationen der erhobenen Biomarker als jene, die keine Lithiumtherapie erhalten.“

Hypothese 2

„Jene bipolaren Patientinnen und Patienten, welche eine Lithiumtherapie erhalten, zeigen jeweils bessere Ausprägungen ihrer klinischen Parameter als jene, die keine Lithiumtherapie erhalten.“

Zusammenhangshypothesen

Hypothese 3

„Je länger eine Lithiumtherapie aufrechterhalten wird, desto geringere Biomarker-Konzentrationen zeigen sich.“

Hypothese 4

„Je länger eine Lithiumtherapie aufrechterhalten wird, desto günstiger wirkt sich dies auf die erhobenen klinischen Parameter aus.“

Hypothese 5

„Je länger eine Lithiumtherapie über ein halbes Jahr hinaus verabreicht wird, desto niedriger sind die Konzentrationen der erhobenen Biomarker.“

Hypothese 6

„Je länger die Lithiumtherapie über ein halbes Jahr hinaus verabreicht wird, desto bessere klinische Parameter zeigen sich.“

METHODE

Zusammensetzung der Stichprobe

Die teilnehmenden Patienten und Patientinnen wurden allesamt im Rahmen ‚BIPFAT‘-Studie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin der Medizinischen Universität Graz rekrutiert. Die Datenerhebung dieses Forschungsprogramms wurde im Jahr 2012 eröffnet. Zum Zeitpunkt der Verarbeitung und Verrechnung der Daten, die für die Ausfertigung der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, war die Studie noch nicht abgeschlossen.

Die Diagnose einer Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung stellte ein Einschlusskriterium dar, während Personen mit schweren Komorbiditäten, die die Untersuchungswerte stark beeinflussen könnten, von den Berechnungen ausgeschlossen wurden. Nachdem weitere Probanden und Probandinnen aus dem Datensatz entfernt wurden, bei denen wichtige Messwerte fehlten, ergab sich schließlich ein Pool aus 267 Patienten und Patientinnen, der für diverse Berechnungen herangezogen wurde.

Zur Beurteilung von möglichen Gruppenunterschieden wurden die Patienten und Patientinnen in eine Gruppe von Personen mit und eine Gruppe von Personen ohne aktuelle Lithiumtherapie unterteilt.

Die Zusammenhangsanalysen wurden schließlich nur mit jenen Betroffenen umgesetzt, welche zum Zeitpunkt der Testung eine Lithiumtherapie erhielten.

Untersuchungsmaterial

Im Folgenden werden die verwendeten psychologischen Testverfahren angeführt. Alle validierten Skalen gelten dabei als ausreichend erprobt und etabliert.

Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID)

Dieses strukturierte Interview, welches von Wittchen, Zaudig und Fydrich [39] erarbeitet wurde, wurde verwendet, um die bipolare affektive Störung zu diagnostizieren. Dabei stützen sich die zu behandelnden Items auf die Kriterien des diagnostischen und statistischen Manuals in seiner vierten Auflage (DSM-IV). Neben dem Interview selbst

können zur Beurteilung auch weitere Informationen herangezogen werden, wie unter anderem Informationen Dritter oder Überweisungsdiagnosen anderer medizinischer Einrichtungen.

Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)

Diese Skala wurde im Jahr 1996 von Hamilton [40] etabliert und in vorliegender Studie zur Differenzierung des Schweregrads depressiver Zustände verwendet. Hierbei sind Gesamtwerte von 0 – 66 Punkten zu erreichen, welche das Ausmaß eines möglichen depressiven Zustandes wiedergeben.

Young Mania Rating Scale – deutsche Fassung (YMRS-D)

Diese von Mühlbacher et al. [41] übersetzte Skala stellt ein diagnostisches Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades von manischen oder hypomanen Phasen dar. Mögliche Punktwerte von 0 – 60 Punkten stellen den Grad der manischen Symptomatik dar.

Skala zur globalen Fassung des Funktionsniveaus (GAF)

Diese Skala, die von der GAS – Global Assessment Scale – von Spitzer et al. [42] abgeleitet wurde, dient der Einschätzung der psychischen, sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit und soll einen Richtwert der psychischen Gesundheit abbilden. Ausdrücklich betont sei, dass funktionelle Beeinträchtigungen aufgrund von körperlichen Einschränkungen nicht berücksichtigt werden dürfen. Die Punktevergabe erfolgt dabei auf einem Kontinuum mit möglichen Punktwerten von 0 – 100, wobei die höchsten Punktezahlen auf eine hervorragende Leistungsfähigkeit und die niedrigsten Punktezahlen auf eine sehr stark beeinträchtigte Leistungsfähigkeit schließen lassen. In Tabelle 2 seien zur Veranschaulichung einige Beispiele erwähnt.

Tabelle 2.

Beispiel-Items der Skala zur globalen Fassung des Funktionsniveaus (GAF)

Punkteanzahl	Beschreibung
90 – 81 Pkte.	Keine oder nur minimale Symptome (z. B. leichte Angst vor einer Prüfung), gute Leistungsfähigkeit in allen Gebieten, interessiert und eingebunden in ein breites Spektrum von Aktivitäten, sozial effektiv im Verhalten, im Allgemeinen zufrieden mit dem Leben, übliche Alltagsprobleme oder -sorgen (z. B. nur gelegentlicher Streit mit einem Familienmitglied)
50 – 41 Pkte.	Ernste Symptome (z. B. Suizidgedanken, schwere Zwangsrituale, häufige Ladendiebstähle) ODER eine ernste Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und schulischen Leistungsfähigkeit (z. B. keine Freunde; Unfähigkeit, eine Arbeitsstelle zu behalten)
10 – 1 Pkte.	Ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu verletzen (z. B. wiederholte Gewaltanwendung) ODER anhaltende Unfähigkeit, die minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten ODER ernsthafter Selbstmordversuch mit eindeutiger Todesabsicht

Weitere Datenerhebung

Da es sich bei der BIPFAT-Studie um ein Forschungsvorhaben handelt, welches ein großes Maß an gesammelten Daten beinhaltet, werden im Folgenden nur jene Instrumente beschrieben oder erwähnt, welche in vorliegender Untersuchung zur Betrachtung der Hypothesen verwendet wurden.

Verschiedene demografische Variablen, wie unter anderem Alter, Geschlecht oder medizinische Hintergründe wurden anhand eines eigens für die Studie erstellten Fragebogens erhoben.

Zur Beurteilung der inflammatorischen Vorgänge wurde einerseits der Parameter ‚ultra-sensitive C-reactive protein‘ (hsCRP) aus einer Blutserumprobe bestimmt, während die Konzentration des ‚Interleukin 6‘ aus Blutplasma gemessen wurde.

Zusätzlich wurde die Homocysteinkonzentration ebenso aus der Nüchtern-Blutprobe gemessen. Die Serumkonzentrationen von freiem Tryptophan und Kynurenin wurden schließlich über eine ‚high performance liquid chromatography‘ (HPLC) erhoben.

Danach wurde zur Berechnung der Kynurenin-Tryptophan-Ratio die Kynurenin-Konzentration (in $\mu\text{mol/l}$) durch die Tryptophan-Konzentration (ebenfalls in $\mu\text{mol/l}$) dividiert und der hierbei erhaltene Wert mit 1000 multipliziert.

Statistische Datenanalyse

Zur Berechnung diverser Kennwerte wurde die Statistik- und Analysesoftware ‚IBM SPSS Statistics 26‘ verwendet.

Das Signifikanzniveau für statistische Schlussfolgerungen wurde bei 5% festgesetzt, Niveaus zwischen 5 und 10% wurden als Tendenz interpretiert, wobei immer eine zweiseitige Hypothesentestung erfolgte.

Bei der Durchführung zu den Berechnungen, in welchen die Entzündungswerte eine der Variablen darstellte, wurden jeweils getrennt voneinander jene Personen als Ausreißer ausgeschlossen, die einen Wert aufwiesen, welcher mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt war.

Die Analyse der Hypothesen, die sich mit Unterschieden zwischen Personen mit und ohne bestehende Lithiumtherapie befassten, wurde weitgehend mithilfe von t-Tests durchgeführt. Aufgrund des zentralen Grenzwerttheorems wurde hierbei auf eine Prüfung der Normalverteilung der abhängigen Variablen verzichtet.

Die Schul- sowie die Berufsbildung wurden anhand der Ergebnisse zweier Mann-Whitney-U-Tests interpretiert.

Die Überprüfung der Hypothesen, die sich mit unterschiedlichen Zusammenhängen beschäftigten, erfolgte einerseits mithilfe von Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen und andererseits mit Spearman-Rangkorrelationen, wobei bei abweichenden Ergebnissen die jeweils konservativere Methode zur Interpretation der Ergebnisse herangezogen wurde.

ERGEBNISSE

Charakterisierung der Stichprobe

Die Stichprobe, die zur Berechnung jeglicher Ergebnisse herangezogen wurde, beinhaltet insgesamt 267 Personen, von denen 139 männlich und 128 weiblich waren. Dabei beträgt das durchschnittliche Alter 44.04 Jahre mit einer Standardabweichung von 13.43 Jahren. Der jüngste Teilnehmer war zum Zeitpunkt der Visite 18 Jahre alt, der älteste 82 Jahre.

Die beiden Untersuchungsgruppen (Personen, die aktuell keine bzw. eine Lithiumtherapie erhalten) unterschieden sich in ihrem Alter durchschnittlich nicht voneinander ($t(259) = .28, p = .780$). Ebenso wenig zeigten sich Unterschiede bezüglich des BMI ($t(256) = -.95, p = .344$) und der Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag ($t(210) = -.47, p = .639$) zwischen den beiden Gruppen. Diese beiden Variablen sind insbesondere aufgrund möglicher Auswirkungen auf die erhobenen Biomarker von Relevanz. Überdies konnte festgestellt werden, dass sich die beiden Untersuchungsgruppen ebenso wenig in ihrer Schul- und Berufsausbildung unterschieden. In Tabelle 3 sind die vergleichenden deskriptiven Statistiken in übersichtlicher Form dargestellt.

Tabelle 3.

Charakterisierung der Stichprobe mit Unterschiedsvergleichen zwischen bipolaren Patienten und Patientinnen ohne bzw. mit Lithiumtherapie

	<i>Kein Lithium</i>	<i>Lithium</i>	<i>p</i>	<i>Stat. Kennwert</i>
TeilnehmerInnen (w/m)	178 (93/85)	83 (34/49)		
Alter in Jahren: MW (SD)	44.08 (13.71)	43.58 (13.16)	0.780	$t = 0.28$
BMI (kg/m ²)	27.82 (5.77)	28.57 (6.31)	0.344	$t = -0.949$
Zigaretten/Tag	1.21 (1.28)	1.30 (1.31)	0.639	$t = -0.470$
Schulbildung	Md = 6	Md = 6	0.540	$U = 6648.5$
Berufsbildung	Md = 4	Md = 3	0.637	$U = 5486.5$

Anmerkungen. Zur Erläuterung der Schul- und Berufsbildungswerte siehe Tabelle 4.

Tabelle 4.

Erläuterung der Kodierung von Schul- und Berufsbildung

Wert	Schulbildung	Berufsbildung
1	Sonderschule ohne Abschluss	Keine Berufsausbildung
2	Sonderschule mit Abschluss	Lehre ohne Abschluss
3	Hauptschule ohne Abschluss	Lehre mit Abschluss
4	Hauptschule mit Abschluss	Meistertitel
5	Realschulabschluss	Studium ohne Abschluss
6	Fachabitur	Studium mit Abschluss
7	Abitur	Studium mit Abschluss und Zusatzqualifikation

Deskriptive Statistiken zur Lithium-Therapie

Von den insgesamt 267 Patienten und Patientinnen gaben 83 Personen an, dass sie zum Zeitpunkt der Testung eine Lithiumtherapie erhalten, während 178 Personen keine erhielten. Sechs Personen machten dazu keine Angaben.

Bei der Frage, ob sie jemals eine solche Therapie erhalten hatten, stimmten 130 Betroffene zu, 119 Patienten und Patientinnen erhielten bis zum Zeitpunkt der Testung keine Lithiumtherapie.

99 bipolare Patienten und Patientinnen machten außerdem Angaben dazu, wie gut ihnen die Lithium Therapie geholfen hat. Die aufgezählten Ergebnisse dazu sind in Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5.

Häufigkeiten der von Patienten und Patientinnen ausgewählten Antworten bezüglich der Lithium-Therapie-Wirkung

Ausgewählte Antwort	Häufigkeit
gar nicht	13
ein bisschen, aber nicht viel	18
mäßig, es gab weniger manische/depressive Phasen als vorher	16
gut, aber es gab trotzdem noch einige depressive/manische Phasen	35
super, es gab seither keine Krankheitsphasen mehr	17

Darüber hinaus machten 114 Personen Angaben zur Dauer ihrer Lithiumtherapie. Dabei stellte sich heraus, dass die durchschnittliche Dauer 4.95 Jahre (mit einer Standardabweichung von 7.32 Jahren) betrug.

Die Studienteilnehmer und –teilnehmerinnen wurden außerdem gefragt, in welchem Alter sie zum ersten Mal Lithium einnahmen. Dabei wurde angegeben, dass die früheste Einnahme im Alter von 16 Jahren und die späteste Ersteinnahme im Alter von 67 Jahren erfolgten. Im Durchschnitt waren die Betroffenen 37.63 Jahre alt (mit einer Standardabweichung von 11.46 Jahren), als sie zum ersten Mal die Therapie erhielten.

Aufgrund des breiten Nebenwirkungsprofils der Lithiumtherapie wurden die Teilnehmer und Teilnehmerinnen überdies zu möglichen Nebenwirkungen und Gründen befragt, wieso die Lithiumtherapie möglicherweise abgesetzt worden war. Die häufigsten Nennungen daraus sind übersichtlich in der Abbildung 3 sowie der Tabelle 6 dargestellt.

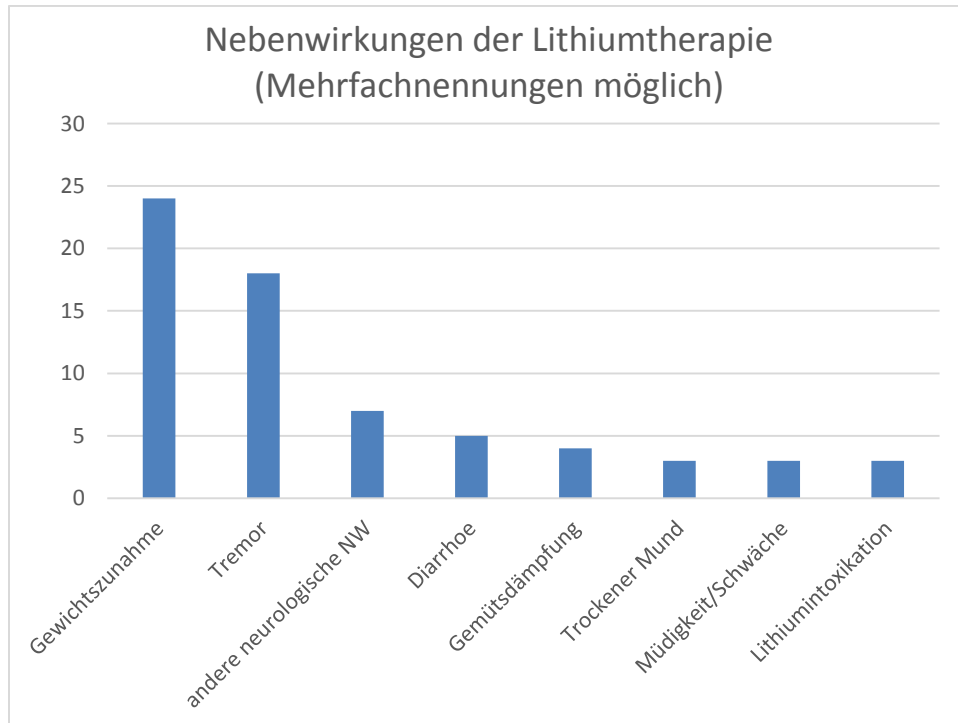


Abbildung 3. Angaben zu Nebenwirkungen, welche laut Patienten und Patientinnen durch die Lithium-Therapie entstanden waren.

Tabelle 6.

Angaben zu Nebenwirkungen, welche laut Patienten und Patientinnen durch die Lithium-Therapie entstanden waren (Mehrfachnennungen möglich)

keine Besserung der Krankheitsphasen (8)	kein Vertrauen in Lithium
Gewichtszunahme (6)	Blutzuckerentgleisung
Nebenwirkungen – allgemein (5)	Elektrolytentgleisung
Schwangerschaft/Kinderwunsch (2)	Kreatininanstieg
Müdigkeit, Dämpfung (2)	Lithiumintoxikation
Manie	Ödeme
neue Diagnose	Diarrhoe
keine Phasen mehr	Übelkeit
negativer Effekt	neurologische Nebenwirkungen
	Spiegelbestimmungen

Ergebnisse – Unterschiedshypothesen

Hypothese 1

„Unterscheiden sich bipolare Patienten und Patientinnen, die eine Lithium-Therapie erhalten, von jenen die keine erhalten, in den erhobenen Biomarkern?“

Für die Beantwortung dieser Hypothesen wurden jeweils t-Tests mit der unabhängigen Variable ‚Lithium-Therapie‘ und den abhängigen Variablen ‚hsCRP‘, ‚Homocystein‘, ‚IL-6‘ und ‚Kynurenin-Tryptophan-Ratio‘ durchgeführt.

Hypothese 1a - CRP

Tabelle 7.

Mittelwerte und Standardabweichungen des Entzündungsmarkers ‚hsCRP‘ von Männern und Frauen mit bzw. ohne aktueller Lithium-Therapie

	Keine Lithium-Therapie		Lithium-Therapie	
	M	SD	M	SD
Männer	2.25 (n=80)	2.20	2.25 (n=48)	1.90
Frauen	2.43 (n=87)	2.57	3.68 (n=32)	4.00

Anmerkungen. M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten und Patientinnen; Angaben in der Einheit mg/L.

Dabei konnte gezeigt werden, dass sich diese beiden Gruppen weder bei den Männern ($t(126)=0.01$, $p=.990$) noch bei den Frauen ($t(40.81)=-1.66$, $p=.105$) in ihren hsCRP-Werten unterscheiden. Mittelwerte und Standardabweichungen können in der Tabelle 7 abgelesen werden.

Hypothese 1b - IL-6

Tabelle 8.

Mittelwerte und Standardabweichungen des Entzündungsmarkers ‚IL-6‘ von Männern und Frauen mit bzw. ohne aktueller Lithium-Therapie

	Keine Lithium-Therapie		Lithium-Therapie	
	M	SD	M	SD
Männer	3.40* (n=79)	2.89	2.63* (n=46)	1.89
Frauen	2.51** (n=83)	1.62	3.51** (n=27)	2.24

Anmerkungen. M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten und Patientinnen; Angaben in der Einheit pg/ml; **=signifikanter Unterschied ($p < 0.05$), * = tendenzieller Unterschied ($p < 0.1$).

Bezüglich der Berechnungen zum Entzündungsmarker ‚Interleukin-6‘ waren die Ergebnisse gegenläufig. Bei den Männern konnte man sehen, dass Patienten, die aktuell eine Lithium-Therapie erhalten, tendenziell geringere Interleukin-Konzentrationen aufweisen als jene, die keine Lithium-Therapie erhalten ($t(121.35)=1.79$, $p=.076$). Dahingegen zeigen Frauen, die aktuell eine Lithium-Therapie erhalten, signifikant höhere IL-6-Konzentrationen als Frauen, die keine erhalten ($t(108)=-2.52$, $p=.013$). Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 8 abgebildet.

Hypothese 1c - Homocystein

Tabelle 9.

Mittelwerte und Standardabweichungen des Biomarkers ‚Homocystein‘ von Männern und Frauen mit bzw. ohne aktueller Lithium-Therapie

	Keine Lithium-Therapie		Lithium-Therapie	
	M	SD	M	SD
Männer	13.34 (n=67)	3.20	12.88 (n=41)	3.54
Frauen	10.88 (n=75)	2.94	11.62 (n=26)	4.57

Anmerkungen. M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten und Patientinnen; Angaben in der Einheit $\mu\text{mol/l}$.

Die Ergebnisse zu den Homocystein-Konzentrationen zeigen, dass sich je nach Lithium-Therapie weder unter Männern ($t(106)=0.69$, $p=.490$) noch unter Frauen ($t(32.45)=-0.77$, $p=.445$) Unterschiede im Spiegel des Biomarkers ergeben. Mittelwerte und Standardabweichungen können in Tabelle 9 abgelesen werden.

Hypothese 1d – Kynurenin-Tryptophan-Ratio

Tabelle 10.

Mittelwerte und Standardabweichungen der Kynurenin-Tryptophan-Ratio von Patienten und Patientinnen mit bzw. ohne aktueller Lithium-Therapie

Keine Lithium-Therapie		Lithium-Therapie	
M	SD	M	SD
50.71** (n=58)	13.34	60.55** (n=24)	15.69

Im Zuge der Berechnungen zur Kynurenin-Tryptophan-Ratio wurden aufgrund der relativ geringen Stichprobengröße Männer und Frauen nicht eigenständig, sondern als gemeinsame Gruppe gesehen. Hier zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen, die aktuell eine Lithiumtherapie erhalten, eine höhere Kynurenin-Tryptophan-Ratio aufweisen als jene, die keine erhalten ($t(80)=-2.88$, $p=.005$). Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 10 ersichtlich.

Hypothese 2

„Unterscheiden sich bipolare Patienten und Patientinnen, die eine Lithium-Therapie erhalten, von jenen die keine erhalten, in den erhobenen klinischen Parametern?“

Diese Hypothesen wurden ebenso mithilfe mehrerer t-Tests geprüft. Die unabhängige Variable war dabei wiederum die Lithium-Therapie, die abhängigen Variablen stellten dabei jeweils die erhobenen klinischen Parameter dar. Die Berechnungen wurden dabei wieder nach Geschlechtern getrennt durchgeführt.

Tabelle 11.

Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen klinischen Parameter von Männern und Frauen mit bzw. ohne aktueller Lithium-Therapie

	Männer		Frauen	
	Kein Lithium	Lithium	Kein Lithium	Lithium
Anzahl – depressive Phasen	14.49** (SD = 16.82)	9.61** (SD = 8.56)	14.62 (SD = 18.50)	22.90 (SD = 32.73)
Anzahl – manische Phasen	12.51** (SD = 19.77)	6.76** (SD = 6.62)	9.31 (SD = 17.03)	15.71 (SD = 25.02)
Arbeitsausfall wegen Krankheit	13.50** (SD = 18.06)	5.34** (SD = 8.45)	8.58 (SD = 12.91)	7.33 (SD = 11.64)
HAMD	6.24* (SD = 4.94)	4.76* (SD = 4.63)	6.22 (SD = 4.85)	7.33 (SD = 5.55)
Globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit	66.82 (SD = 13.21)	68.85 (SD = 13.31)	67.45 (SD = 13.14)	63.13 (SD = 13.06)
Suizidversuche	0.34 (SD = 0.51)	0.45 (SD = 0.68)	0.38 (SD = 0.62)	0.61 (SD = 0.80)
YMRS	2.47 (SD = 4.04)	1.73 (SD = 3.83)	2.21 (SD = 4.67)	1.62 (SD = 2.99)

Anmerkungen. Arbeitsausfall in Monaten, HAMD = Hamilton Depression Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale; **=signifikanter Unterschied ($p < 0.05$), * = tendenzieller Unterschied ($p < 0.1$).

Es ergaben sich dabei folgende Ergebnisse: Männliche Patienten, die aktuell keine Lithium-Therapie erhalten, zeigen mehr depressive Phasen ($t(111.16) = 2.05$, $p = .042$), mehr manische Phasen ($t(99.39) = 2.30$, $p = .024$), längere Arbeitsausfälle ($t(75.21) = 2.83$, $p = .006$) sowie tendenziell höhere HAMD-Scores ($t(132) = 1.71$, p

=.090) als Patienten, die eine Lithium-Therapie erhalten. Keine Unterschiede ergaben sich hingegen in der globalen Beurteilung der Leistungsfähigkeit ($t(112) = -0.79, p = .434$), in der Anzahl an Suizidversuchen ($t(111) = -0.96, p = .341$) und im YMRS-Score ($t(132) = 1.034, p = .303$).

In der Gruppe der Frauen zeigten sich hingegen keine Unterschiede in sämtlichen erhobenen Parametern (Depressive Phasen: $t(34.54) = -1.29, p = .205$; Manische Phasen: $t(41.10) = -1.31, p = .196$; Arbeitsausfall: $t(80) = 0.40, p = .690$); HAMD: $t(121) = -1.08, p = .281$; Leistungsfähigkeit: $t(114) = 1.59, p = .115$; Suizidversuche: $t(110) = -1.61, p = .111$; YMRS: $t(122) = 0.69, p = .492$).

Sämtliche Mittelwerte und Standardabweichungen können aus Tabelle 10 entnommen werden.

Ergebnisse - Zusammenhangshypothesen

Hypothese 3

„Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Lithium-Therapie und den Konzentrationen der jeweiligen Biomarker?“

Für die Berechnungen im Rahmen der Zusammenhangshypothesen wurden sowohl Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen wie auch Spearman-Rangkorrelationen herangezogen. Die Daten der Parameter wurden, wie auch bei der Berechnung der Unterschiedshypothesen, um jene Einzelwerte bereinigt, die als Ausreißer mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt waren. Die Analysen wurden mit Ausnahme der Kynurenin-Tryptophan-Ratio wieder geschlechtsgetrennt durchgeführt.

Hypothese 3a - CRP

Es ließ sich sowohl bei Männern wie auch bei Frauen kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Lithiumtherapie und der Höhe der CRP-Werte nachweisen. Genaue Ergebnisse dazu können in Tabelle 11 abgelesen werden.

Hypothese 3b - Interleukin-6

Schließlich konnte auch sowohl bei Männern wie auch bei Frauen kein Zusammenhang zwischen den Interleukin-6-Konzentrationen und der Dauer der Lithiumtherapie hergestellt werden. Die näheren Ergebnisse können in Tabelle 11 abgelesen werden.

Hypothese 3c - Homocystein

Dasselbe Ergebnis zeigte sich bei der Konzentration der Homocysteinspiegel im Blut. Sowohl bei Männern wie auch bei Frauen war dieser von der Länge der Lithiumtherapie unabhängig. Nähere Ergebnisse dazu werden wieder in Tabelle 11 dargestellt.

Hypothese 3d – Kynurenin-Tryptophan-Ratio

Schließlich war auch zwischen der Kynurenin-Tryptophan-Ratio und der Dauer der Lithiumtherapie kein Zusammenhang nachweisbar. Die statistischen Kennwerte können aus Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 12.

Korrelationen zwischen der Konzentration der Biomarker und der Dauer der Lithiumtherapie

		Männer	Frauen
		Dauer der Lithiumtherapie	
hsCRP	<i>r</i>	-.130	-.169
	<i>p</i>	.324	.256
	<i>n</i>	60	47
Homocystein	<i>r</i>	.209	.098
	<i>p</i>	.125	.570
	<i>n</i>	55	36
IL-6	<i>r</i>	-.137	-.199
	<i>p</i>	.305	.213
	<i>n</i>	58	41
Kyn_Try	<i>r</i>		.142
	<i>p</i>		.374
	<i>n</i>		41

Anmerkungen. hsCRP = high sensitive C-reaktives Protein, IL-6 = Interleukin-6, Kyn_Try = Kynurenin-Tryptophan-Ratio.

Hypothese 4

„Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Dauer einer Lithium-Therapie und den erhobenen klinischen Parametern?“

In der Gruppe der Männer konnte gezeigt werden, dass sie tendenziell umso mehr depressive Phasen erlebt hatten, je länger die Lithium-Therapie verabreicht wurde. Knapp keine Tendenz wurde beim Zusammenhang zwischen der Dauer der Lithiumeinnahme und der Dauer der Arbeitsausfälle aufgrund der Erkrankung erreicht. In der Gruppe der Frauen konnten keine Zusammenhänge nachgewiesen werden. Sämtliche Ergebnisse hierzu werden in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 13.

Korrelationen zwischen den klinischen Parametern und der Dauer der Lithiumtherapie

		Männer	Frauen
		Dauer der Lithiumtherapie	
GBL	<i>r</i>	-.020	-.040
	<i>p</i>	.889	.789
	n	52	47
Depressive Phasen	<i>r</i>	.243*	.126
	<i>p</i>	.071	.417
	n	56	44
Manische Phasen	<i>r</i>	.149	.106
	<i>p</i>	.277	.481
	n	55	46
Suizidversuche	<i>r</i>	-.014	-.082
	<i>p</i>	.921	.582
	n	53	47
Arbeitsausfall	<i>r</i>	-.246	-.005
	<i>p</i>	.108	.977
	n	44	34
HAMD	<i>r</i>	-.196	-.104
	<i>p</i>	.123	.472
	n	63	50
YMRS	<i>r</i>	.112	.102
	<i>p</i>	.381	.478
	n	63	51

Anmerkungen. Arbeitsausfall in Monaten, HAMD = Hamilton Depression Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale; * = tendenzieller Zusammenhang ($p < 0.1$).

Hypothese 5

„Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Konzentrationen der jeweiligen Biomarker und der Dauer der Lithium-Therapie, wenn diese zumindest für ein halbes Jahr verabreicht wurde?“

Die Analysen zu den folgenden Hypothesen wurden hierbei nicht geschlechterspezifisch, sondern über die gesamte Gruppe durchgeführt. Dies sollte dazu führen, dass die Gruppengröße eine Mindestanzahl an Daten für aussagekräftige Ergebnisse nicht unterschreitet.

Hypothese 5a - CRP

Bezüglich der CRP-Werte konnte gezeigt werden, dass sie umso niedriger waren, je länger die Patienten und Patientinnen die Lithium-Therapie erhalten hatten.

Hypothese 5b - IL-6

Bei Betrachtung der IL-6-Werte und der Dauer der Therapie konnte kein Nachweis auf einen Zusammenhang erbracht werden.

Hypothese 5c - Homocystein

Die Ergebnisse zu den Homocysteinspiegeln zeigten: Je länger die Betroffenen die Lithiumtherapie erhalten hatten, desto höher waren ihre Homocystein-konzentrationen im Blut.

Hypothese 5d – Kynurenin-Tryptophan-Ratio

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Kynurenin-Tryptophan-Ratio und der Dauer der Lithiumtherapie erhoben werden.

Die genauen Ergebnisse können jeweils in Tabelle 13 nachgelesen werden.

Tabelle 14.

Korrelationen zwischen der Höhe der Biomarker und der Dauer der Lithiumtherapie, sofern diese zumindest 6 Monate verabreicht wurde

	Dauer der Lithiumtherapie		
	<i>r</i>	<i>p</i>	n
hsCRP	-.230**	.038	82
Homocystein	.271**	.025	68
IL-6	.054	.647	74
Kyn-Try	.198	.233	38

Anmerkungen. hsCRP = high sensitive C-reaktives Protein, IL-6 = Interleukin-6, Kyn_Try = Kynurenin-Tryptophan-Ratio; ** = signifikanter Zusammenhang ($p < 0.05$).

Hypothese 6

‘Gibt es einen Zusammenhang zwischen den erhobenen klinischen Parametern und der Dauer einer Lithium-Therapie, wenn diese zumindest für ein halbes Jahr verabreicht wurde?’

Hierbei kann man aus den Ergebnissen schließen, dass ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Lithiumtherapie und der Dauer eines Arbeitsausfalls aufgrund der Erkrankung besteht. Je länger die bipolaren Patienten und Patientinnen die Therapie erhielten, desto weniger Monate fehlten sie bei der Arbeit.

Darüber hinaus konnten keine Zusammenhänge zwischen den erhobenen klinischen Parametern und der Länge der Lithiumtherapie nachgewiesen werden. Sämtliche Ergebnisse dazu werden in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 15.

Korrelationen zwischen den klinischen Parametern und der Dauer der Lithiumtherapie, sofern diese zumindest 6 Monate verabreicht wurde

	Dauer der Lithiumtherapie		
	<i>r</i>	<i>p</i>	n
Depressive Phasen	.014	.908	74
Manische Phasen	.008	.945	74
Suizidversuche	-.053	.647	78
Arbeitsausfall	-.293**	.024	59
HAMD	-.092	.395	87
YMRS	.099	.360	87

Anmerkungen. Arbeitsausfall in Monaten, HAMD = Hamilton Depression Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale; ** = signifikanter Zusammenhang ($p < 0.05$).

DISKUSSION

Biomarker - Unterschiede aufgrund von Lithium

In einer Metastudie von Misiak et al. [14] konnte gezeigt werden, dass bipolare Patienten und Patientinnen durchschnittlich höhere CRP-Werte aufweisen, bezüglich anderer Entzündungsmarker konnten bisher noch keine eindeutigen Ergebnisse nachgewiesen werden. Ob jedoch auch der Goldstandard der Behandlung der Erkrankung - die Lithiumtherapie - Einfluss auf Entzündungsprozesse nimmt, war Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Aus den Ergebnissen zu den hsCRP- und den Homocystein-Werten konnten sich keine Unterschiede ableiten lassen, die Konzentrationen waren bei Personen mit Lithiumtherapie weder höher noch niedriger als bei Personen, die keine Lithiumtherapie erhielten. Dies galt sowohl für die Gesamtgruppe wie auch für die Einzelgruppen der Frauen und Männer. Insbesondere die gemessenen CRP-Konzentrationen zeigten in vielen Studien starke Zusammenhänge mit dem BMI der betroffenen Personen. In vorliegender Studie unterschieden sich die beiden Untersuchungsgruppen in dieser Variable ebenso nicht voneinander. Möglicherweise wird ein in einigen Studien gezeigter Effekt, dass Lithium zu einer höheren CRP-Konzentration führen kann, über dieser Variable mediiert. Nach vorgestelltem Modell, wonach bestimmte Entzündungsmediatoren durch Lithium gehemmt werden, war anzunehmen, dass die mit Lithium behandelten Probanden und Probandinnen durchschnittlich geringere Werte zeigen sollten. Einige mögliche Erklärungen, wieso dieses Ergebnis nicht erzielt wurde, sind im Anschluss im Kapitel ‚Limitationen‘ angeführt.

Dahingegen ergaben sich sehr wohl Unterschiede im Entzündungswert ‚IL-6‘ - interessanterweise in gegenläufiger Richtung: Während Männer, die mit Lithium behandelt wurden, tendenziell niedrigere IL-6-Konzentrationen im Blut zeigten als jene, die kein Lithium erhielten, ließen sich bei mit Lithium behandelten Frauen höhere Werte messen als bei Frauen ohne Lithium-Therapie. Bereits dieses Ergebnis gibt einen Hinweis auf die außerordentliche Wichtigkeit, Untersuchungen zu diesem Forschungsthema getrennt nach Geschlechtern durchzuführen. Würde man Entzündungsvorgänge mit den Verläufen der Erkrankung in Zusammenhang bringen,

müsste dies bedeuten, dass auch die Lithiumtherapie bei Männern und Frauen unterschiedliche Konsequenzen nach sich ziehen würde. Andere Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weisen überdies ebenso auf diese möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiede der Lithiumauswirkungen hin. Ebenso war bereits die Untersuchung von Queissner et al. [21] bezüglich Geschlechtereffekte aufgefallen. Hierbei war nur bei Frauen ein Zusammenhang zwischen Entzündungswerten und manischen bzw. depressiven Charakteristika aufgefallen, bei Männern war diese Korrelation nicht nachweisbar. Ebenso uneinheitlich wie dieses Ergebnis in sich verliefen bisher die Ergebnisse der in der Einleitung vorgestellten Untersuchungen. Neben erhöhten und erniedrigten IL-6 Konzentrationen waren auch unterschiedslose Resultate erzielt worden. Somit fällt es schwer, daraus direkte Schlüsse zu ziehen. In Zukunft sollte möglicherweise wie erwähnt geschlechtergetrennt getestet werden. Überdies wäre eine bisher nicht erreichte Homogenität der Studiendesigns zwischen den zu vergleichenden Ergebnissen wichtig.

Auch zu möglichen Auswirkungen der Lithiumtherapie auf die Kynurenin-Tryptophan-Ratio sind bisher nur relativ wenige Studienergebnisse verfügbar, aus denen sich Hypothesen ableiten ließen. Einerseits könnte man vermuten, dass Lithium als Goldstandard der Behandlung der bipolaren affektiven Störung zu stabileren Gefühlsmustern und somit zu weniger depressivem Verhalten führt. Aus den bisherigen Ergebnissen der Literatur würde dies mit einem reduzierten Entzündungsmilieu und einer geringeren Kynurenin-Tryptophan-Ratio übereinstimmen, welches bisher in einigen Studien ebenso mit weniger depressivem Verhalten assoziiert war. Die Resultate der vorliegenden Studie zeigen hingegen ein gegenteiliges Muster: Personen, die aktuell mit Lithium therapiert werden, wiesen eine höhere Kynurenin-Tryptophan-Ratio auf als jene, die zum Testzeitpunkt keine Lithiumtherapie erhielten. Eine Erklärung dieses Ergebnisses kann nach derzeitigem Forschungsstand nicht gegeben werden.

Um zu differenzieren, wieso die Therapie auf den Entzündungsmarker ‚IL-6‘ und Kynurenin bzw. Tryptophan jedoch nicht auf die beiden anderen Messwerte Auswirkungen zeigen sollte, bedarf es noch genauerer Betrachtung der jeweiligen einzelnen Stoffwechselforgänge. Möglicherweise greift Lithium – wenn überhaupt – nur in einige wenige Entzündungsprozesse ein, in andere jedoch nicht.

Klinische Parameter - Unterschiede aufgrund von Lithium

Auch im Hinblick auf die erhobenen klinischen Parameter ergaben sich faszinierende Resultate, die einerseits wiederum auf ein unterschiedliches Outcome bei Männern und Frauen hinweisen. Andererseits steht hier die Lithiumtherapie mit einem besseren oder zumindest gleich guten Outcome der klinischen Scores in Zusammenhang, nirgendwo führte die Therapie zu schlechteren Ergebnissen. Während bei Frauen keine Unterschiede zwischen Personen mit und ohne Lithiumtherapie gezeigt werden konnten, zeigten Männer unter der Therapie bessere Parameter als ihre nicht mit Lithium therapierten Kollegen. So zeigten letztere mehr depressive und manische Phasen, längere Arbeitsausfälle und außerdem tendenziell höhere Depressionswerte. Insbesondere an den längeren Arbeitsausfällen kann man direkt auch einen wirtschaftlichen Nutzen der Lithiumtherapie ableiten, doch natürlich sprechen vor allem die selteneren Stimmungsphasen bei männlichen Patienten zweifellos für eine Lithiumtherapie. Dieser Ausgang steht einerseits mit der Tatsache in Einklang, dass Lithium als Goldstandard zur Besserung der Symptomatik eingesetzt wird, andererseits deckt es sich auch mit bisherigen Forschungsergebnissen, wonach Lithium sowohl in akuten depressiven und manischen Phasen wie auch in der Langzeitprophylaxe die beste Wirkung erzielt [36]. Wieso sich die Therapie jedoch auf manche klinischen Parameter positiv auswirkt, auf manche jedoch nicht, bleibt abzuwarten. Möglicherweise spielen hier Auswirkungen der Nebenwirkungen eine Rolle. Zudem wäre es auch anzudenken, dass bei einigen Patienten und Patientinnen die Therapie noch nicht ausreichend lange durchgeführt wurde, um zu deutlicheren Effekten zu führen. Dass jedoch in der Lithiumgruppe in keinem der erhobenen Parameter schlechtere Werte auffielen als in der Vergleichsgruppe, sollte in jedem Fall positiv stimmen.

Zusammenhangshypothesen - Biomarker

Um einen noch genaueren Blick auf die untersuchten Variablen zu ermöglichen, wurden zusätzlich die Zusammenhänge zwischen den Variablen berechnet. Dazu wurde vor allem die Dauer der Lithiumtherapie betrachtet.

Weder bei Männern noch bei Frauen konnte ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Therapie und den verschiedenen Biomarker-Konzentrationen nachgewiesen werden. Interessante Ergebnisse zeigten sich jedoch, wenn nur Personen betrachtet wurden, die für mindestens ein halbes Jahr mit Lithium behandelt wurden. Wobei hier beachtet werden muss, dass jene Berechnungen nicht mehr geschlechtergetrennt durchgeführt wurden. Es zeigte sich jedoch, dass die hsCRP-Werte umso niedriger ausfielen, je länger die Patienten und Patientinnen mit Lithium behandelt wurden. Somit kann vermutet werden, dass sich die Therapie vor allem über eine längere Zeit langsam positiv auf Entzündungsprozesse auswirkt und dieser Effekt bei den initialen Berechnungen von jenen Personen verdeckt wurde, die aufgrund der kurzen Therapiedauer noch keine reduzierten hsCRP-Werte aufwiesen.

Bei Betrachtung der Homocysteinspiegel ergab sich gegenteiliger Effekt bei Personen, die zumindest ein halbes Jahr mit Lithium behandelt wurden: Je länger Lithium zur Linderung der bipolaren Beschwerden eingenommen wurde, desto höher zeigten sich die Homocysteinspiegel. Auch hierbei wurden Männer und Frauen innerhalb einer Gruppe untersucht. Da Homocystein eng mit dem metabolischen Syndrom assoziiert ist, könnte beispielsweise eine durch Lithium bedingte Appetitsteigerung und Gewichtszunahme die Homocysteinzunahme erklären. Insgesamt lässt sich kein Rückschluss ziehen, ob Frauen oder Männer oder beide Geschlechter gemeinsam für diese Zusammenhänge verantwortlich sind.

Zusammenhangshypothesen - Klinische Parameter

Bei Betrachtung der Zusammenhänge zwischen der Dauer der Therapie und den klinischen Parametern konnte man auf den ersten Blick ein besonders überraschendes Ergebnis beobachten: Je länger die Lithiumtherapie bei Männern andauerte, umso mehr depressive Episoden erlebten sie. Möglicherweise kann der Faktor ‚Zeit‘ bzw. ‚Krankheitsdauer‘ hierbei eine schlüssige Erklärung liefern. Je länger die Patienten insgesamt bereits an der Erkrankung leiden, umso wahrscheinlicher ist es, dass sie bereits mehrere depressive Episoden erlebt haben und ebenso wahrscheinlicher ist es, dass die Lithiumtherapie bereits länger andauert. Es muss demnach die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass hierbei eine Drittvariable die Zusammenhänge erklärt. Jedoch muss ebenso beachtet werden, dass dieser Effekt in keiner der anderen Variablen augenscheinlich wurde.

Der vorhin bereits beschriebene Effekt der Lithiumtherapie auf die Dauer eines Arbeitsausfalls aufgrund der Erkrankung konnte hierbei nur knapp nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise stellt hier die kleine Stichprobengröße dieser Einzelberechnung mit 44 männlichen Probanden die Erklärung dafür dar. Berücksichtigt man hier ebenso, dass die Wahrscheinlichkeit eines Arbeitsausfalls mit der Dauer der Erkrankung ansteigt, und diese vermutlich mit einer längeren Behandlungsdauer einhergeht, sollte in Betracht gezogen werden, dass sich die Lithiumtherapie sehr wohl positiv auf die normierte Dauer der Arbeitsausfälle auswirkt.

Dies zeigte sich schließlich in den Ergebnissen der Zusatzberechnungen, die wiederum nur mit Personen durchgeführt wurden, die bereits zumindest ein halbes Jahr lang Lithium bekamen. Hier konnte ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Lithiumtherapie und der Dauer des Arbeitsausfalls festgestellt werden: Je länger die bipolaren Patienten und Patientinnen das Medikament einnahmen, umso weniger Monate fielen sie aufgrund der Erkrankung bei der Arbeit aus.

Limitationen

Das wissenschaftliche Arbeiten mit Entzündungsparametern und anderen Biomarkern kann grundsätzlich als große Herausforderung angesehen werden. Eine der größten Schwierigkeiten dabei ist, dass außerordentlich viele Faktoren zu einer Veränderung der Parameter beitragen können. Demzufolge können die erhaltenen Ergebnisse generell nur in eingeschränktem Maße interpretiert und als gesichert angesehen werden.

So wirken sich beispielsweise viele verschiedene somatische Erkrankungen in unterschiedlicher Weise auf das Immunsystem und dessen Teilsysteme aus. Demnach wäre es denkbar, dass zum Beispiel auch eine nicht detektierte virale Infektion zu leicht erhöhten Entzündungsparametern führt, während sie in den Daten als mögliche Auswirkung der Erkrankung interpretiert wird. Die genaue Zuordnung der Biomarker zu bestimmten Auslösern von Veränderungen ist demnach nahezu unmöglich.

In vorliegender Untersuchung wurden Patienten und Patientinnen ausgeschlossen, wenn sie an Erkrankungen litten, die sich augenscheinlich auf Entzündungsprozesse oder andere wichtige erhobene Parameter auswirken. Dennoch kann nicht davon ausgegangen werden, dass einzelne Erkrankungen oder gar subklinische Zustände nicht womöglich doch in verschiedene Entzündungsvorgänge eingegriffen und die Parameter so in entscheidendem Maße verändert haben könnten.

Ein ähnliches Problem tritt im Bereich des Lifestyles der Patienten und Patientinnen auf. Auch hier wurde versucht, entscheidende Faktoren wie beispielsweise Rauchen, physische Aktivität oder Ernährung zu erheben, um ein besseres Verständnis jeglicher Untersuchungsvariablen erhalten zu können. Jedoch insbesondere im zeitlichen Verlauf unter Berücksichtigung von Veränderungen dieser Lifestyle-Faktoren scheint es nur sehr schwer möglich, diese adäquat und genauestens abbilden zu können. Gerade im Verlauf einer bipolaren affektiven Störung liegt die Vermutung nahe, dass sich Ernährungsgewohnheiten, das Ausmaß an physischer Aktivität, die Regelmäßigkeit und Dosierung von Medikamenten oder substanzgebundenes Suchtverhalten stark fluktuieren, und sich diese Veränderungen ebenso auf die erhobenen Biomarker auswirken würden. Hierbei sei zudem das grundsätzliche Problem einer querschnittlichen Erhebung angemerkt, wodurch zeitliche Verläufe und Wirkrichtungen nur sehr schwer oder gar nicht abgebildet werden können. Hierfür wären

mehrere Messzeitpunkte über einen längeren Zeitraum in verschiedenen Phasen der Erkrankung nötig. Ebenso ist es hierdurch nicht möglich zu eruieren, ob veränderte Biomarker ein Charakteristikum der Erkrankung oder eher einzelner Krankheitsphasen darstellen. Die Frage, ob Entzündungsprozesse zu verändertem Verhalten und veränderter Stimmung führen, oder ob ein in den Stimmungsphasen möglicherweise verändertes Verhalten zu mehr oder weniger ausgeprägten Entzündungsprozessen führt, ließe sich demnach nur in einer Langzeitstudie beantworten. (Hierbei sei erwähnt, dass die Gesamtstudie, aus welcher die Daten der vorliegenden Untersuchung entnommen wurden, sehr wohl als eine solche Längsschnittuntersuchung aufgebaut ist und mehrere Messzeitpunkte beinhaltet. Für eine adäquate Beantwortung der Forschungsfrage konnten jedoch bisher noch nicht ausreichend Daten im zeitlichen Verlauf gesammelt werden, wodurch die hier beschriebene Arbeit im querschnittlichen Design durchgeführt wurde.)

Eine weitere Limitation dieser Arbeit liegt in der Schwierigkeit der Abbildung der medikamentösen Behandlung der untersuchten Patienten und Patientinnen. Selbst die Behandlung der psychischen Komponenten mit antipsychotischen oder antidepressiven Wirkstoffen unterscheidet sich in der Wahl des Medikaments und der Dosierung bereits augenscheinlich von Patient zu Patient bzw. Patientin zu Patientin. Dabei müsse zuerst die Frage geklärt werden, welche dieser Wirkstoffe in welcher Weise in Immunprozesse eingreifen können, und ob sich diese möglichen Beeinflussungen je nach Dosierung und Einnahmefrequenz voneinander unterscheiden. Betrachtet man hier jedoch zusätzlich noch die therapeutischen Maßnahmen somatischer Erkrankungen der oft multimorbiden Patienten und Patientinnen, ergibt sich dadurch eine kaum mehr zu überblickende Vielzahl an Varianten der medikamentösen Behandlung, die ihresgleichen mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Lage ist, für Veränderungen in den erhobenen Biomarkern zu sorgen. Als Beispiel seien hier bestimmte, unregelmäßig eingenommene Schmerzmittel erwähnt, die als Dauermedikation oft gar nicht angegeben werden, die jedoch direkt in Entzündungsprozesse eingreifen und so zumindest für die Dauer der Einnahme zu veränderten Parametern führen.

Als weitere Limitation ist es durchaus als möglich anzusehen, dass sich die Konzentrationen der peripher gemessenen Biomarker von jenen, die im Zentralnervensystem wirken, unterscheiden. Hierbei wäre eine Möglichkeit, dieses

Problem besser einschätzen zu können, eingangs Werte aus der Peripherie und jene aus dem Zentralnervensystem miteinander zu vergleichen oder grundsätzlich nur gemessene Konzentrationen aus dem Zentralnervensystem zu verwenden. Diese Art der Messung würde jedoch zu einer deutlich schwierigeren Untersuchungssituation im Allgemeinen und somit wahrscheinlich zu einer stark dezimierten Anzahl an Messwerten führen.

Schließlich sei als Limitation noch angeführt, dass bestimmte Untersuchungssubgruppen bereits eine recht kleine Stichprobengröße aufwiesen, sodass möglicherweise bestimmte Zusammenhänge zwischen zwei Variablen dadurch unentdeckt blieben.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5. Göttingen: Hogrefe; 2015.

[2] Rothenhäusler, H, Täschner, K. Kompendium praktische Psychiatrie und Psychotherapie. Wien: Springer; 2013.

[3] Haack, S, Pfennig, A, Bauer, M. Bipolar depression. epidemiology, etiopathogenesis, and course. [Bipolare Depression. Epidemiologie, Etiopathogenese und Verlauf] Der Nervenarzt. 2010; 81(5): 525-530.

[4] Geschwind, D, H, Flint, J. Genetics and genomics of psychiatric disease. Science. 2015; 349(6255): 1489–1494.

[5] Juckel, G, Mavorgiorgou, V, Bauer, M., 2005 zitiert nach [3]

[6] Rybakowski, J, K, Twardowska, K. The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. Journal of Psychiatric Research. 1999; 33(5): 363-370.

[7] Bauer, M, Goetz, T, Glenn, T, Whybrow, P, C. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. Journal of Neuroendocrinology. 2008; 20(10): 1101-1114.

[8] Möller, H, J, Laux, G, Deister, A. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (= Duale Reihe.). Stuttgart: Thieme; 2015.

[9] Behrends, J. Physiologie. Stuttgart: Thieme; 2017.

[10] Dickerson, F, Stallings, C, Origoni, A, Vaughan, C, Khushalani, S, Yolken, R. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2013; 150(2): 456-459.

[11] Pearson, T, A, Mensah, G, A, Alexander, R, W, Anderson, J, L, Cannon III, R, O, Criqui, M, ... Rifai, N. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107(3): 499-511.

[12] Song, M, Kellum, J, A. Interleukin-6. *Critical care medicine*. 2005; 33(12): 463-465.

[13] Salagre, E, Vizuete, A, F, Leite, M, Brownstein, D, J, McGuinness, A, Jacka, F, Dodd, S, Stubbs, B, Köhler, C, A, Vieta, E, Carvalho, A, F, Berk, M, Fernandes, B, S. Homocysteine as a peripheral biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis. *European Psychiatry*. 2017; 43: 81-91.

[14] Musso, T, Gusella, G, L, Brooks, A, Longo, D, L, Varesio, L. Interleukin-4 inhibits indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in human monocytes. *Blood*. 1994; 83(5): 1408-1411.

[15] Capuron, L, Miller, A, H. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & therapeutics*. 2011; 130(2): 226-238.

[16] Reininghaus, E, Z, McIntyre, R, S, Reininghaus, B, Geisler, S, Bengesser, S, A, Lackner, N, ... Kapfhammer, H, P. Tryptophan breakdown is increased in euthymic overweight individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar disorders*. 2014; 16(4): 432-440.

- [17] Misiak, B, Stańczykiewicz, B, Kotowicz, K, Rybakowski, J, K, Samochowiec, J, Frydecka, D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophrenia Research*. 2018; 192: 16-29.
- [18] Torrent, C, Amann, B, Sánchez-Moreno, J, Colom, F, Reinares, M, Comes, M, ... Vieta, E. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008; 118(1): 4-18.
- [19] Baskaran, A, Cha, D, S, Powell, A, M, Jalil, D, McIntyre, R, S. Sex differences in rates of obesity in bipolar disorder: Postulated mechanisms. *Bipolar Disorders*. 2014; 16(1): 83-92.
- [20] Hermsdorff, H, H, M, Zulet, M, Á, Puchau, B, Martínez, J, A. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. *Inflammation*. 2011; 34(3): 161-170.
- [21] Spyridaki, E, C, Avgoustinaki, P, D, Margioris, A, N. Obesity, inflammation and cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2016; 9: 169-175.
- [22] Sayana, P, Colpo, G, D, Simões, L, R, Giridharan, V, V, Teixeira, A, L, Quevedo, J, Barichello, T. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*. 2017; 92: 160-182.
- [23] Bond, D, J, Andreazza, A, C, Hughes, J, Dhanoa, T, Torres, I, J, Kozicky, J, M, . . . Yatham, L, N. Association of peripheral inflammation with body mass index and depressive relapse in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 65: 76-83.
- [24] Queissner, R, Pilz, R, Dalkner, N, Birner, A, Bengesser, S, A, Platzer, M, ... Reininghaus, B. The relationship between inflammatory state and quantity of affective episodes in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 90: 61-67.

- [25] Baek, J, H, Bernstein, E, E, Nierenberg, A, A. One-carbon metabolism and bipolar disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2013; 47(11): 1013-1018.
- [26] Permoda-Osip, A, Kisielewski, J, Dorszewska, J, Rybakowski, J. Homocysteine and cognitive functions in bipolar depression. *Psychiatr Pol*. 2014; 48(6): 1117-1126.
- [27] Osher, Y, Bersudsky, Y, Silver, H, Sela, B, A, Belmaker, R, H. Neuropsychological correlates of homocysteine levels in euthymic bipolar patients. *Journal of affective disorders*. 2008; 105(1-3): 229-233.
- [28] Sanchez-Autet, M, Arranz, B, Safont, G, Sierra, P, Garcia-Blanco, A, de la Fuente, L, ... Garcia-Portilla, M, P. Gender differences in C-reactive protein and homocysteine modulation of cognitive performance and real-world functioning in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2018; 229: 95-104.
- [29] Chen, P, H, Liu, H, C, Lu, M, L, Chen, C, H, Chang, C, J, Chiu, W, C, ... Stewart, R. Homocysteine, rather than age of onset, is a better predictor for cognitive function in older adults with bipolar disorder. *International journal of geriatric psychiatry*. 2019; 34(10): 1473-1480.
- [30] Dantzer, R, O'Connor, J, C, Freund, G, G, Johnson, R, W, Kelley, K, W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008; 9:46–56.
- [31] Delgado, P, L, Price, L, H, Miller, H, L, Salomon, R, M, Aghajanian, G, K, Heninger, G, R, Charney, D, S. Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Archives of general psychiatry*. 1994; 51: 865–874.

- [32] Bonaccorso, S, Marino, V, Puzella, A, Pasquini, M, Biondi, M, Artini, M, Almerighi, C, Verkerk, R, Meltzer, H, Maes, M. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon- alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2002; 22: 86–90.
- [33] Wichers, M, C, Koek, G, H, Robaey, G, Verkerk, R, Scharpe, S, Maes, M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Molecular Psychiatry*. 2005; 10:538–544.
- [34] O'Connor, J, C, Lawson, M, A, Andre, C, Moreau, M, Lestage, J, Castanon, N, Kelley K, W, Dantzer, R. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Molecular Psychiatry*. 2009a; 14:511–22.
- [35] Licht, R, W. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2012; 18(3): 219-226.
- [36] Won, E, Kim, Y, K. An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(12): 2679.
- [37] Nassar, A, Azab, A, N. Effects of lithium on inflammation. *ACS chemical neuroscience*. 2014; 5(6): 451-458.
- [38] Beurel, E, Jope, R, S. Inflammation and lithium: clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits. *Translational psychiatry*. 2014; 4(12): e488-e488.
- [39] Wittchen, H, Zaudig, M, Fydrich, T. *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (Achse I und II)*. Göttingen: Hogrefe; 1997.

[40] Hamilton, M. HAMD - Hamilton Depression Scale. Collegium International Psychiatriae Sclorum. 1996; 93-96.

[41] Muehlbacher, M, Egger, C, Kaplan, P, Simhandl, C, Grunze, H, Geretsegger, C, ... Stuppaeck, C. Reliabilität und Übereinstimmungsvalidität der deutschen Version der Young Mania Rating Scale (YMRS-D). Neuropsychiatrie. 2011: 25(1), 1-10.

[42] Endicott, J, Spitzer, R, L, Fleiss, J, L, Cohen, J. The Sickness Rating Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. Archives of General Psychiatry. 1976; 33: 766-771.