

Diplomarbeit

**Alters-, geschlechts- und diagnosedauerabhängige
Trends entzündlicher Marker bei Patient*innen mit
bipolar affektiver Störung**

eingereicht von

Christian Diego Miedl

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin

unter der Anleitung von

Univ. FA Dr.med.univ. Robert Queissner

Univ. FÄⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿmed.univ. Dr.ⁱⁿscient.med. Frederike Fellendorf

Graz, 5. März 2026

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 5. März 2026

Christian Diego MIEDL eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen Menschen bedanken, welche mich in letzten Monaten unterstützt und/oder motiviert haben, wodurch ich diese Diplomarbeit finalisieren konnte.

Ein besonderer Dank gebührt meinen beiden Betreuer*innen Univ. FA Dr.med.univ.Robert Queissner und Univ. FÄⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿmed.univ. Dr.ⁱⁿscient.med. Frederike Fellendorf, die diese Arbeit nicht nur fachlich, sondern auch in ihrer Rolle als Mentor*in begleitet und deren wertvolle Anregungen und konstruktives Feedback maßgeblich zur vorliegenden Fassung beigetragen haben.

Zudem möchte ich mich beim gesamten Team der BIPLONG-Studie an der Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Graz unter der Leitung von Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Eva Maria Reininghaus MBA bedanken. Durch die Mitarbeit im Team erhielt ich die Möglichkeit, tiefgehende Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten im Bereich der Psychiatrie zu gewinnen und wertvolle Skills zu erwerben, die auch über die Diplomarbeit hinaus für meine berufliche Laufbahn von Bedeutung sind.

Ein mir besonders wichtiger Teil dieses Teams sind die Student*innen, mit welchen ich in den letzten Monaten zusammen im Rahmen der BIPLONG-Studie zusammenarbeiten durfte und mir so die Zeit verschönert haben.

Ein besonders großer Dank gilt allen Teilnehmer*innen der BIPLONG-Studie, deren wertvolle Bereitschaft zur Unterstützung der medizinischen Forschung die Grundlage dieser Arbeit sowie zahlreicher weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse und Publikationen geschaffen hat.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Mama Sandy, bei meinem Papa Franz, bei meiner Freundin Magdalena sowie bei meinen liebsten Freund*innen für ihre emotionale, finanzielle, motivierende sowie tatkräftige Unterstützung bedanken, durch die ich erst mein Studium erfolgreich abschließen konnte.

Zusammenfassung

Inflammatorische Prozesse werden zunehmend als zentraler Bestandteil der Pathophysiologie bipolar affektiver Störungen diskutiert, doch ihr Zusammenhang mit Alter, Geschlecht, Krankheitsverlauf und Symptomschwere ist bislang nur unzureichend untersucht. Zudem ist der Einfluss hormoneller Faktoren auf die Immunregulation in diesem Kontext weitgehend unklar. Während altersassoziierte Veränderungen inflammatorischer Prozesse in der Allgemeinbevölkerung etabliert sind, ist deren spezifische Bedeutung bei Patient*innen mit bipolar affektiver Störung noch nicht abschließend verstanden.

Im Rahmen der multizentrischen BIPLONG-Studie wurden 336 Patient*innen mit bipolar affektiver Störung nach DSM-V sowie 296 psychiatrisch unauffällige Kontrollpersonen umfassend untersucht. Neben klinischen und soziodemografischen Daten wurden psychiatrische Ratingskalen, kognitive Tests, MRTs, EEGs, anthropometrische Messungen (z.B.: BMI) sowie Blut- und Stuhlproben erhoben. Analysiert wurden diverse Laborparameter, wovon in dieser Arbeit die inflammatorischen Marker Interleukin-2, Interleukin-4, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α , Tumornekrosefaktor- β , high-sensitive C-reaktives Protein, α 1-Antitrypsin, sowie die Kynurenin/Tryptophan-Ratio fokussiert wurden. Personen mit chronisch-entzündlichen oder neurodegenerativen Erkrankungen sowie laufender Hämodialyse oder laufender Interferon- α -Therapie wurden ausgeschlossen. Die statistischen Analysen umfassten Korrelations- und Regressionsmodelle mit besonderem Fokus auf Alter, Geschlecht und Diagnosedauer.

Die Ergebnisse zeigten in der Kontrollgruppe eine signifikante altersabhängige Zunahme inflammatorischer Marker, insbesondere für IL-6 und die Kynurenin/Tryptophan-Ratio. Bei Patient*innen mit bipolar affektiver Störung waren diese Alterseffekte hingegen abgeschwächt nachweisbar, hier jedoch am stärksten für hsCRP und die Kynurenin/Tryptophan-Ratio.

Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich insbesondere in der gesunden Kohorte, in welcher Frauen einen ausgeprägteren altersabhängigen Anstieg mehrerer Biomarker aufwiesen (IL-2, IL-4, IL-6, Kynurenin/Tryptophan-Ratio), während sich bei Patientinnen vor allem hsCRP sowie die Kyn/Trp-Ratio altersabhängig erhöhten. Männer zeigten hingegen insgesamt geringere Alterseffekte, sowohl in der Kontrollgruppe (hier v.a. IL-6, hsCRP) als auch in der Patientenkohorte (hierfür IL-6, Kyn/Trp-Ratio).

Zusammengenommen stützen unsere Ergebnisse die Inflamm-Aging-Hypothese, vor allem bei gesunden Personen, und weisen auf diagnose- und geschlechtsspezifische Modulationen

der Entzündungsreaktionen bei bipolar affektiver Störung hin. Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz individualisierter Ansätze, die das Geschlecht, das Alter und den Krankheitsverlauf berücksichtigen, wenn inflammatorische Mechanismen in die Diagnostik und die Entwicklung therapeutischer Strategien bei Patient*innen mit bipolar affektiver Störung integriert werden sollen.

Abstract

Inflammatory processes are increasingly being discussed as a central component of the pathophysiology of bipolar affective disorders, but their relationship to age, gender, disease progression and symptom severity has not yet been sufficiently investigated. In addition, the influence of hormonal factors on immune regulation in this context is largely unclear. While age-related changes in inflammatory processes are well established in the general population, their specific significance in patients with bipolar affective disorder is not yet fully understood.

As part of the multicentre BIPLONG study, 336 patients with bipolar affective disorder according to DSM-V and 296 psychiatrically unremarkable control subjects were comprehensively examined. In addition to clinical and sociodemographic data, psychiatric rating scales, cognitive tests, MRIs, EEGs, anthropometric measurements (e.g. BMI), and blood and stool samples were collected. Various laboratory parameters were analysed, with this study focusing on the inflammatory markers interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , tumor necrosis factor- β , high-sensitive C-reactive protein, α 1-antitrypsin, and the kynurenine/tryptophan ratio. Individuals with chronic inflammatory or neurodegenerative diseases, as well as those undergoing haemodialysis or interferon- α therapy, were excluded. Statistical analyses included correlation and regression models with a particular focus on age, gender and time since diagnosis.

The results showed a significant age-dependent increase in inflammatory markers in the control group, particularly for IL-6 and the kynurenine/tryptophan ratio. In patients with bipolar affective disorder, however, these age effects were less pronounced, but were most pronounced for hsCRP and the kynurenine/tryptophan ratio.

Gender-specific differences were particularly evident in the healthy cohort, in which women showed a more pronounced age-related increase in several biomarkers (IL-2, IL-4, IL-6, kynurenine/tryptophan ratio), while in female patients, hsCRP and the Kyn/Trp ratio in particular increased with age. Men, on the other hand, showed lower overall age effects, both in the control group (here mainly IL-6, hsCRP) and in the patient cohort (here IL-6, Kyn/Trp ratio).

Taken together, our findings support the Inflamm-aging-hypothesis, particularly in healthy individuals, and point to diagnosis- and gender-specific modulations of inflammatory responses in bipolar affective disorder. These findings underscore the relevance of individualized approaches that take gender, age and disease progression into account when

integrating inflammatory mechanisms into the diagnosis and development of therapeutic strategies for patients with bipolar affective disorder.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
1. Einleitung und theoretische Hintergründe.....	4
1.1. Bipolar affektive Störungen.....	4
1.1.1. Definition.....	4
1.1.2. Epidemiologie.....	4
1.1.3. Historische Entwicklung der affektiven Störungen.....	5
1.1.4. Ätiologie der affektiven Störungen	5
1.1.5. Neuroinflammation als ätiologischer Faktor	7
1.1.6. Klinische Präsentation	8
1.1.7. Diagnostik und Klassifikation	11
1.1.8. Therapie	14
1.2. Zusammenhänge von Geschlecht und Entzündung bei affektiven Störungen	16
1.3. Zusammenhänge von Alter und Entzündung bei affektiven Störungen.....	17
1.4. Inflammatorische Marker	18
1.4.1. IL-2	18
1.4.2. IL-4	18
1.4.3. IL-6	19
1.4.4. hsCRP	19
1.4.5. TNF- α	20
1.4.6. TNF- β	20
1.4.7. α 1-Antitrypsin.....	20
1.4.8. Kynurenin/Tryptophan-Ratio	20
1.5. Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke	21
1.6. Fragestellungen und Hypothesen.....	22
2. Material und Methoden	24
2.1. Auswahl der Teilnehmer*innen.....	25
2.2. Labormethoden.....	25
2.2.1. hsCRP	25
2.2.2. IL-6	26
2.2.3. α 1-Antitrypsin	26
2.2.4. Kynurenin/Tryptophan-Ratio	26
2.3. Statistische Analysen.....	27
3. Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen.....	28
3.1. Deskriptive Statistik	28
3.2. Korrelationen	32
3.3. Regressionen.....	38
4. Diskussion	48
4.1. Interpretation der deskriptiven Statistik	48
4.2. Interpretation der Korrelationen und Regressionen.....	50
4.3. Gesamtinterpretation und Beantwortung der Forschungsfragen.....	54
4.4. Limitationen und Kritische Reflexion zu Inhalt und Methode.....	56
4.5. Implikationen für Theorie und Praxis.....	57
4.6. Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten	58
5. Konklusion.....	59

Abkürzungen und deren Erklärung

α 1-AT	α 1-Antitrypsin
Abb.	Abbildung
BD	bipolar disorder – bipolar affektive Störung
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BIP1	Bipolar I
BIP2	Bipolar II
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CBASP	cognitive behavioral analysis system of psychotherapy
DALY	disability-adjusted life years
GI	Gastrointestinaltrakt
HAM-D	Hamiton scale for depression
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HHSA	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein / hochsensitives C-reaktives Protein
i.d.F.	in diesem Fall
IL-2	Interleukin-2
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IPT	interpersonelle Psychotherapie
KG	Kontrollgruppe
Kyn/Trp-ratio	Kynurenin/Tryptophan-Ratio
MAO	Monoaminoxidase
PG	Patient*innengruppe
SSRI	selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TNF- β	Tumornekrosefaktor- β
TZA	Tri- und tetrazyklische Antidepressiva
u.a.	und andere
v.a.	vor allem
vs.	versus
v.v.	vice versa, im umgekehrten Wechsel
YMRS	young mania rating scale
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kurvenverlauf Bipolar 1	13
Abbildung 2: Kurvenverlauf Zykllothymie	13
Abbildung 3: Kurvenverlauf Bipolar 2	13
Abbildung 4: deskriptive Verteilungen nach Geschlecht, Gruppe und Altersgruppe	28
Abbildung 5: Altersgruppenverteilung nach Geschlecht und Gruppe (1= \leq 20; 2=20-40; 3=40-60; 4= $>$ 60).....	29
Abbildung 6: Verteilung des Alters bei V1 nach Geschlecht und Gruppe.....	30
Abbildung 7: Verteilung des Alters bei Beginn und der Krankheitsdauer nach Geschlecht	30
Abbildung 8: Scatterplots + lin. Regression: Marker-Alter bei V1	41
Abbildung 9: Scatterplots + lin. Regression: Marker-Alter bei V1	42
Abbildung 10: Scatterplots + lin. Regression: Marker-Alter bei V1	43
Abbildung 11: Scatterplot + lin. Regression: Kyn/Trp-ratio-Krankheitsdauer bei Patienten mit Bipolar-1-Diagnose	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeitstabelle nach Gruppe, Altersgruppe und Geschlecht.....	31
Tabelle 2: Altersverteilungen bei 1. Visite, bei Symptombeginn und MW+SD der Krankheitsdauer.....	32
Tabelle 3: Alterseffekt - Pearson-Korrelation und 2-seitige Signifikanz nach Gruppe, Geschlecht und Altersgruppe.....	35
Tabelle 4: Alterseffekt - Pearson-Korrelation und 2-seitige Signifikanz für Bipolar 1 und Bipolar 2	36
Tabelle 5: Pearson-Korrelation und 2-seitige Signifikanz zwischen Krankheitsdauer und Entzündungsparametern nach Gruppe und Geschlecht	37
Tabelle 6: Regressionen der relevanten Korrelationen mit „Krankheitsdauer“ als unabhängige Variable	39
Tabelle 7: Regressionen der relevanten Korrelationen mit „Alter bei V1“ als unabhängige Variable	40

1. Einleitung und theoretische Hintergründe

1.1. Bipolar affektive Störungen

1.1.1. Definition

Bipolar affektive Störungen definieren sich als eine Untergruppe der affektiven Störungen, welche wiederum als eine Gruppe an Diagnosen mit krankhafter Veränderung der Stimmung, des Affekts und des Antriebs gekennzeichnet ist. Die bipolare Erkrankung ist charakterisiert durch das Auftreten mindestens einer depressiven und mindestens einer hypomanischen, manischen oder gemischten Episode. Zwischendurch treten meist symptomfreie sogenannte euthyme Phasen auf. Jene Episoden bilden zusammen mit dem individuellen psychopathologischen Patient*innenbild die zentralen Bausteine der Diagnosestellung der affektiven Störungen (American Psychiatric Association 2022, World Health Organization (WHO) 2022).

1.1.2. Epidemiologie

Die deutliche Mehrheit (65 %) der affektiven Störungen zeigt über die Zeit einen unipolar depressiven Verlauf (Rentrop, Müller et al. 2024, Schneider 2017). Diese erstrecken sich im Gegensatz zu den bipolar affektiven Störungen lediglich in eine Affektrichtung, kennzeichnen sich jedoch ebenfalls durch alternierende Episoden (i.d.F. depressive Episoden mit dysthymen/euthymen Phasen) (World Health Organization (WHO) 2022, American Psychiatric Association 2022). Depressive Störungen zählen, mit einer Lebenszeitprävalenz von 16-20 %, weltweit zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Dieser hohe Anteil wird zudem durch ein Geschlechtsverhältnis geprägt, da bei Frauen doppelt so häufig eine depressive Störung diagnostiziert wird, als bei Männern. Der durchschnittliche Krankheitsbeginn liegt hier im 30.-45. Lebensjahr (Rentrop, Müller et al. 2024).

Bei 30 % der diagnostizierten affektiven Störungen findet sich ein bipolarer Verlauf. Die Lebenszeitprävalenz fällt mit 1-2 % niedriger aus, als bei der unipolar depressiven Störung, jedoch manifestiert sich die Erkrankung etwas früher, im 20.-35. Lebensjahr. Bei den bipolar affektiven Störungen wird kein Ungleichgewicht der betroffenen Geschlechter beobachtet (Frauen : Männer 1 : 1) (Rentrop, Müller et al. 2024, Schneider 2017).

Bei Menschen mit affektiven Störungen liegt die Nichtbehandlungsquote bei etwa 60 %, überdies rechnet man mit einer Lebenszeitverminderung von 7 bis 14 Jahren. Zu den Faktoren hierfür zählen vor allem biologische, psychologische und soziale Folgen einer solchen Erkrankung die mit ungünstigen Komorbiditäten wie kardiovaskulären, metabolischen und Abhängigkeitserkrankungen einhergehen. (Rentrop, Müller et al. 2024).

1.1.3. Historische Entwicklung der affektiven Störungen

Die ersten Beschreibungen affektiver Störungen gab es bereits als Teil des Corpus hippocrates (etwa 5. Jahrhundert v. Chr.), wobei sich die Melancholie (Schwarzgalligkeit) mit dessen mutlos-traurigem Geistes- und Gemütszustand als frühe Definition einer Depression verstand. Die Manie stimmt am ehesten mit dem „außer sich sein“, welches in jenen Schriften als fieberhafte Geistesstörung beschrieben ist, überein. Etymologisch war der Begriff Depression ein viel unspezifischerer Begriff für psychische Beeinträchtigungen, bis Emil Kraepelin 1913 sie zum ersten Mal dem „manisch-depressiven Irresein“ untergeordnet hat, der zweiten Sparte der dichotomen Aufteilung psychiatrischer Erkrankungen, neben der „dementia praecox“. 1961 beschreibt Hubertus Tellenbach den „Typus melancholicus“, eine der zu Melancholie veranlagten Persönlichkeitsform. Auch in den Schriften von Karl Jaspers und Eugen Bleuler werden die für das heutige Verständnis der depressiven Störung pathognomonischen Definitionen wie z.B. „tiefe Traurigkeit“, „Hemmung des Gedankengangs“, „Hemmung allen seelischen Geschehens“, etc. beschrieben. Durch Arbeiten von Karl Leonhard, Jules Angst und Carlo Perris wurde die im frühen 20. Jahrhundert übliche Diagnose der „manisch-depressiven Psychose“, erstmals in die heute noch relevante unipolare und bipolare Verlaufsform aufgeteilt (Falkai, Laux et al. 2022, Schneider 2017, Rybakowski 2020, Perris 1966, Angst 1966).

1.1.4. Ätiologie der affektiven Störungen

Die Ätiologie und die Pathogenese der affektiven Störungen sind noch nicht zur Gänze geklärt und werden aktuell als eine Folge einer multifaktoriellen Genese gesehen. Hierbei spielen genetische, neurobiologische und psychosoziale Faktoren eine wichtige Rolle und bilden auch den Ansatz aktueller Forschungen zu Ätiologie, Diagnostik, Prävention und Therapie (Schneider 2017).

Die Hypothese des genetischen Zusammenhanges wird durch die familiäre Häufung gestützt. Bei Verwandten 1. Grades mit einer diagnostizierten Major Depression (nach DSM-5 und ICD10/11), besteht ein 50 % höheres Risiko selbst daran zu erkranken. Für bipolar affektive Störungen liegt die Risikoerhöhung bei 15-20 % bei einem betroffenen Elternteil und bei etwa 55 % bei Erkrankung beider Elternteile (Rentrop, Müller et al. 2024). Zudem beträgt die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen für die unipolare Depression 50% und für die bipolar affektiven Störungen in etwa 80 % (Schneider 2017).

Zu den neurobiologischen Vorgängen, als ätiopathogenetischer Co-Faktor, werden sowohl neurochemische, wie insbesondere inflammatorische als auch neuroendokrinologische Veränderungen gezählt. Die Monoamin-Mangelhypothese geht von einem relativen Mangel an Noradrenalin, Serotonin und Dopamin bei der Genese einer depressiven Störung und zum Teil der einer bipolar affektiven Störung aus (Siegel, Agranoff et al. 1999). Die Wirkung von Antidepressiva, mit deren Eingreifen in die Funktionalität jener Neurotransmitter, bekräftigt die Theorie des Monoamin-Mangels. Die Hypothese der cholinerg-aminergen-Imbalance beschreibt überdies eine relativ erhöhte Aktivität des cholinergen Systems bei depressiven Symptomatiken, und eine relativ erhöhte Aktivität des noradrenergen und serotonergen Systems bei manischen Symptomatiken (Schneider 2017). Neben diesen gängigen Theorien gibt es einige jüngere Hypothesen, wie die der Störung der GABAergen, glutaminergen Störung, der cholinerg-noradrenergen Imbalance, etc., welche sich hauptsächlich mit der Dysbalance verschiedener Neurotransmitter auseinandersetzen (Rentrop, Müller et al. 2024). Zudem stützen sich neuere Theorien auf die bisher erwähnten und schreiben den glutaminergen Störungen zusätzlich einen Zusammenhang mit der Neuroplastizität zu, welche Teil der Ätiopathogenese affektiver Symptomatiken sein soll (Sanacora, Treccani et al. 2012).

Neuroendokrinologische Theorien betreffen hauptsächlich die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) und auch die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HHSa). Diese Hypothesen gehen von einer Bidirektionalität aus, wobei der durch die HHNA entstandene Hypercortisolismus eine Depression bedingt und / oder aufrechterhält, andererseits die Depression einen Hypercortisolismus zur Folge hat. Dieser gestörte endokrinologische Kreis betrifft zudem weitere endokrinologische Kreise, wodurch es beispielsweise zu verminderter Ausschüttung des somatotropen Hormons (STH) und in weiterer Folge zu pathologischen Veränderungen der HHSa kommt. (Rentrop, Müller et al. 2024). Die daraus resultierenden Hyper- und hypothyreotischen Veränderungen

sind oft im Rahmen affektiver Störungen zu beobachten, wodurch sie als Ursachen, Folge aber auch als Differential- / Nebendiagnose gesehen werden (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde 2020).

1.1.5. Neuroinflammation als ätiologischer Faktor

Die 1990er-Jahre stellen den Beginn der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit der Hypothese der pathologischen Aktivierung des Immunsystems bei psychiatrischen Erkrankungen dar. Durch den Forscher Michael Maes wurde die inflammatorische Hypothese v.a. in Hinblick auf die Akut-Phase-Reaktion und die gesteigerte Sekretion proinflammatorischer Zytokine bei der Depression gefestigt. In den letzten Jahren bauten einige Studien und Arbeiten auf dieser Säule auf und wurden mit einem Blick in Richtung Neuroinflammation, also die Immunaktivierung im ZNS (v.a. Mikrogliazellen), und deren potenziell zugrunde liegenden Ursachen wie die Genetik, Epigenetik und das Mikrobiom des Darms erweitert (Rybakowski 2020). Ende der 1990er-Jahre bestätigen Studien die inflammatorische Hypothese hinsichtlich der Depression durch nachweislich pathologische Immunaktivierung, welche primär durch Alterationen von Markern wie C-reaktives-Protein (CRP), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), saures α 1-Glykoprotein und α -Chymotrypsin beobachtet werden konnten (Sluzewska, Rybakowski et al. 1996). In den letzten Jahren zeigten verschiedene Studien und Meta-Analysen eine Korrelation zwischen Veränderungen inflammatorischer Marker und dem Auftreten depressiver, manischer oder hypomanischer Episoden (Vega-Núñez, Gómez-Sánchez-Lafuente et al. 2022, Solmi, Suresh Sharma et al. 2021). Erhöhte Werte entzündlicher Marker, wie beispielsweise CRP, wurden dabei mit einer ausgeprägteren Manie in Verbindung gebracht (Queissner, Robert, Fellendorf et al. 2024). Patient*innen mit bipolarer affektiver Störung zeigen im Vergleich zu Kontrollgruppen nicht nur während manischer oder depressiver Episoden erhöhte Entzündungsmarker, sondern insbesondere auch während euthymen Phasen erhöhte Werte von CRP, IL-6, löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1 (sTNF-R1) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) (Munkholm, Vinberg et al. 2013, Goldsmith, Rapaport et al. 2016, Hamdani, Doukhan et al. 2013). Der inflammatorische Zusammenhang wird dadurch bestätigt, dass eine bipolare affektive Störung häufiger bei Patient*innen mit chronisch-entzündlichen und/oder autoimmunologischen Erkrankungen auftritt (Hamdani, Doukhan et al. 2013). Zudem zeigen sich Verläufe bipolarer affektiver Störungen durch antiinflammatorische Therapien in einigen Arbeiten als abschwächbar (Husain, Strawbridge

et al. 2017). Neben inflammatorischen Markern liefern auch Immunzellen mit ihrem Differentialbild und Phänotyp, sowie immunmodulierte Stoffwechselwege, wie der Tryptophan-Kynurenin-Stoffwechsel, entscheidende Hinweise auf den entzündlichen Prozess bei bipolaren affektiven Störungen (Aronica, Enrico et al. 2022, Fellendorf, Gostner et al. 2021, Reininghaus, McIntyre et al. 2014, Fellendorf, Bonkat et al. 2022).

Im Sinne der Zusammenschau aller Faktoren hat sich das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell als Erklärungsversuch bewährt. Die individuellen genetischen, neurobiologischen und entwicklungsgeschichtlichen Dispositionen können durch vorwiegend psychosoziale Stressoren (z.B. Krisen, Verluste, Überforderung, etc.) negativ überlagert werden. Zudem gilt das Fehlen stabiler psychosozialer Strukturen und der ungesunde Lebensstil (Ernährung, Rauchen, Bewegungsmangel) als Katalysator der Ätiopathogenese affektiver Störungen. (Schneider 2017, Rentrop, Müller et al. 2024)

1.1.6. Klinische Präsentation

Die bipolar affektiven Störungen sind charakterisiert durch das Auftreten mindestens einer depressiven Episode und mindestens einer Manie, oder einer Hypomanie, oder gemischten (mixed) Episoden. Zudem können während schwerer affektiver Episoden zusätzlich psychotische Symptome eintreten, wie z.B. Halluzinationen und Wahnvorstellungen. Die Entwicklung der Erkrankung weist inter- und intraindividuelle Verläufe auf, vom Schweregrad der aktuellen Episode über die Frequenz der alternierenden Episoden bis hin zu den kognitiven Tagesverfassungen. Unterschiede können im Verlauf auch an den Übergängen der Phasen beobachtet werden (American Psychiatric Association 2022, Dagani, Signorini et al. 2017). Zwischen den Krankheitsepisoden können symptomfreie Episoden (Euthymie) vorherrschen, als auch direkte Übergänge in andere Krankheitsepisoden (Perlis, Ostacher et al. 2010).

Einige Arbeiten beschreiben Prodromalsymptome vor Manifestation einer bipolar affektiven Störung, welche sich nicht ausschließlich auf die Stimmung beschränken. Hierbei wurden vorangehende gehobene Stimmung, depressive Stimmung, Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Unruhe, Aggressivität, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Hyperaktivität, psychotische Symptome und Verhaltensveränderungen beschrieben. Jedoch werden jene und ähnliche Prodromi auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen beobachtet und nicht bei jeder/jedem Patient*in beobachtet, weswegen die Spezifität und deren prädiktiver Wert

aktuell niedrig ausfallen bzw. aktuell nicht verwertbar sind. (Skjelstad, Malt et al. 2010, Faedda, Baldessarini et al. 2019, McGrath, Saha et al. 2016)

Die Euthymie beschreibt einen Zustand mit...

- a. ... fehlen von Stimmungsstörungen; bei bekannter affektiver Störung, sollte die/der Patient*in sich in voller Remission befinden; Traurigkeit, Angstzustände und Gereiztheit weisen einen kurzlebigen Charakter auf und betreffen das alltägliche Leben nur gering
- b. ... fröhlicher, gelassener, aktiver Stimmung mit Interesse an Dingen und einem erholsamen Schlaf
- c. ... Gleichgewicht und Integration der psychischen Kräfte (Flexibilität); ein einheitliche Lebensauffassung, welche Handlungen und Gefühle lenkt, die Zukunftsgestaltung ermöglicht und die Resilienz stärkt

... dessen mehrheitliches Vorkommen im Verlauf der Krankheit als Ziel der Therapie einer bipolar affektiven Störung gilt (Fava, Bech 2016).

Die depressive Episode ist charakterisiert durch Veränderungen des Verhaltens, der Stimmung, des Schlafrhythmus, der Kognition und des Energielevels. Zur Diagnosestellung einer depressiven Episode (nach ICD 10: F32) sollen Hauptsymptome...

- a. ... depressive Stimmung
- b. ... Interessensverlust / Freudlosigkeit
- c. ... verminderte Energielevel, erhöhte Ermüdbarkeit, Antriebsminderung

... und/oder Nebensymptome ...

- a. ... verminderte Konzentration / Aufmerksamkeit
- b. ... vermindertes Selbstwertgefühl / Selbstvertrauen
- c. ... Schuldgefühle / Gefühle der Wertlosigkeit
- d. ... pessimistische Zukunftsperspektiven
- e. ... selbstverletzendes Verhalten, Suizidgedanken, Suizidhandlungen
- f. ... Schlafstörungen
- g. ... Appetitstörungen

... das klinische Bild der/des Patient*in prägen (Rentrop, Müller et al. 2024).

Je nach Anzahl der zu beobachtenden Haupt- und Nebensymptome und dessen Verlauf über mindestens zwei Wochen kann die Episode als leicht, mittelgradig oder schwer eingestuft

werden (Schneider 2017). Eine Diagnose kann zudem mithilfe der in den leicht abgeänderten Klassifikationssystemen und Diagnosemanualen ICD-11 (hier 6A70, 6A71) und DSM-5 (hier F32) vorgegebenen Schemata gestellt werden.

Als Gegenpol zur Depression zeichnet sich die manische Episode durch vermehrte Aktivität, in Kombination mit euphorischen, gereizten oder expansiven Stimmungsbildern aus (Merikangas, Kathleen Ries, Swendsen et al. 2019). Zur Diagnosestellung der manischen Episode (nach ICD-10: F30.1/2) sind eine für mindestens eine Woche anhaltende ...

a. ... gehobene / euphorische oder dysphorische Stimmung (Reizbarkeit) ...

... als auch mindestens 3 der Nebenmerkmale, ...

b. ... Antriebssteigerung (z.B. sozial, beruflich, etc.)

c. ... vermehrte Gesprächigkeit, Logorrhö

d. ... Ideenflucht, Gedankenrasen

e. ... Ablenkbarkeit, andauernder Wechsel von Aktivitäten

f. ... vermindertes Schlafbedürfnis

g. ... gesteigerte Libido

h. ... überhöhte Selbsteinschätzung, Größenwahn

i. ... Verlust sozialer Hemmungen

j. ... tollkühnes oder rücksichtsloses Verhalten

k. ... gesteigerte Geselligkeit oder übermäßige Vertraulichkeit

... nötig (Schneider 2017, Rentrop, Müller et al. 2024).

Leicht abgeänderte Schemata werden im Rahmen der ICD-11 (6A60.0), als auch des DSM-5 suggeriert.

Besonders infolge der Manie leiden die Patient*innen oft unter den psychosozialen Folgen der vorangegangenen Tage und Wochen. Die stationäre Versorgung stellt oft die adäquateste Art des Umgangs dar, um die Patient*innen vor den Konsequenzen, wie Verschuldung, Beziehungsänderungen, Promiskuität, Straftaten, Substanzmissbrauch, Überanstrengung, etc., zu schützen (Peele, Xu et al. 2003, Rentrop, Müller et al. 2024).

Als Hypomanie wird die mildere Form der Manie beschrieben, welche zumeist keinen Bedarf an stationärer Behandlung darstellt. Generell präsentieren sich die Patient*innen eher dysphorisch, organisierter, produktiver, zielorientierter, reflektierter, ohne psychotische Symptomatik und mit einer besseren psychosozialen Funktionalität im Vergleich zu

Patient*innen mit akuter Manie. Jene Symptomatiken sind zur Diagnosestellung (nach ICD-10: F30.0 als eigenständige Episode; F31.0 im Rahmen einer bipolar affektiven Störung; ICD-11: 6A60.2, 6A61.0) für mindestens einige Tage, nach DSM-5 für mindestens 4 Tage nötig (American Psychiatric Association 2022, Schneider 2017, World Health Organization (WHO 2019)).

Die definitive Zuordnung gestaltet sich im klinischen Alltag insofern schwierig, als dass es auch sogenannte gemischte „mixed“ Episoden gibt. Hierbei finden sich beispielsweise bei vorwiegend manischer Klinik teils einzelne depressive Symptomatiken und v.v.. Die Diagnose lässt sich ab 3 Merkmalen des Gegenpols stellen (American Psychiatric Association 2022). Generell stellt das Patient*innenkollektiv mit gemischter affektiver Störung die Gruppe mit der schlechtesten Prognose dar. Hierfür sind Komorbiditäten wie der erhöhte Hang zum Substanzgebrauch, das vermehrte Aufkommen von Angststörungen als auch das schlechtere Ansprechen auf Therapien verantwortlich (Swann, Lafer et al. 2013).

Die Anwendung der ICD-10, ICD-11 oder des DSM-5 obliegt abteilungsspezifischer bzw. individueller Präferenzen. Die ICD-11 und DSM-5 als neue Generation stellen angepasstere und größtenteils abgeglichene Kriterien, wodurch die Unterschiede nur noch marginal sind (Severus, Bauer 2020).

1.1.7. Diagnostik und Klassifikation

Eine bipolar affektive Störung gilt es früh zu diagnostizieren und alsbald zu therapieren, um eine Chronifizierung und das Auftreten weiterer Komplikationen bestmöglich zu verhindern. Trotz der Optimierungen des Diagnosepfads der letzten Jahrzehnte, vergehen oft 5-10 Jahre vom Zeitpunkt des Auftretens erster affektiver Symptomatiken, bis zur definitiven Diagnose. Zu verschulden ist dies den benötigten psychopathologischen Befunden und den differentialdiagnostischen somatischen Befunden, welche sowohl als Querschnitt als auch als Längsschnitt zu erarbeiten sind und obligate Diagnosekriterien darstellen (Schneider 2017, Phillips, Kupfer 2013). Verstärkt wird dieser Effekt zudem durch die Tatsache, dass Patient*innen sich meist nicht an die ersten affektiven Symptomatiken zurückerinnern. Besonders bei manischen Episoden mit irritativem Charakter deuten Patient*innen, beim Nachfragen nach der typischen „Hochstimmung“, jene nicht als manisch (Dell'Osso, L., Pini et al. 2002). Bei depressiven Zuständen erwähnen

Patient*innen selten typische depressive Symptomatiken, sondern präsentieren sich in dem ärztlichen Setting zumeist mit somatischen Symptomen (z.B.: Rückenschmerz, Schwindel, GI-Symptomatik, etc.) (Schneider 2017).

Die umfassende somatische Abklärung bei genannten, als auch bei manischen, hypomanischen und gemischten Symptomatiken ist indiziert. Neben der klinisch-neurologischen Untersuchung, sind endokrinologische Parameter (z.B. TSH), und toxikologische Laboruntersuchungen Teil des Ausschlussverfahrens. Anamnestisch sind sowohl Drogen, Alkohol, als auch Medikamente, welche zu affektiven Veränderungen führen können (z.B.: depressive Symptome: Metoprolol, Aciclovir, etc.; manische Symptome: Penicillin G, Dexamethason, etc.). Die kraniale Bildgebung stellt trotz nachgewiesener morphologischer Veränderungen der ZNS-Strukturen keinen obligaten Teil der Diagnostik bipolar affektiver Störungen dar, sondern dient dem Rule-out somatisch-neurologischer Erkrankungen (Kempton, Salvador et al. 2011, Nery, Chen et al. 2009, Schneider 2017, Hallahan, Newell et al. 2011).

Teil des Assessments sollen Gesprächspunkte über Depression, Manie, Hypomanie, Impulsivität, Risikobereitschaft, psychotische Symptomatiken, Komorbiditäten und v.a. der Suizid sein. Zudem kann das Einbeziehen von Angehörigen häufig von Vorteil sein. Familiäre Verteilungen potentieller affektiver Störungen können durch das Wissen der Angehörigen ebenfalls besser eingeschätzt werden (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) 2019, American Psychiatric Association 2022).

Der 2-Fragen-Test kann zu Beginn der Erarbeitung des psychopathologischen Krankheitsbildes angewendet werden und dient dem Screening der Depression.

1. „Fühlten Sie sich im letzten Monat häufiger niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?“
2. „Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“ (Schneider 2017)

Solchesgleichen stellen für die Manie das MDQ (mood disorder questionnaire) und für die Hypomanie die HCL-32 (hypomania check list) dar (Angst, Adolfsson et al. 2005, Hirschfeld, Williams et al. 2000).

Gebräuchliche störungsspezifische klinische Verfahren am Diagnosepfad bilden für die Depression...

- a. ... BDI-II (Beck-Depressions-Inventar)

- b. ... HAMD (Hamilton Depressionsskala)
- c. ... MADRS (geriatrische Depressionsskala)
- ... ,für die Manie die ...
- a. ... MSS (Manie-Selbstbeurteilungsskala)
- b. ... YMRS (Young-mania-rating-scale) (Krüger, Bräuning et al. 1998, Young, Biggs et al. 1978, Schneider 2017)

Bipolar affektive Störungen (nach ICD-10: F31; ICD-11: 6A60, 6A61, 6A62, 6A6Y; DSM-5: F31) werden mit den in den Kapiteln 1.1.5. und 1.1.6. dargestellten Kriterien und Hilfsmitteln diagnostiziert. Um eine bipolare affektive Störung als solche klassifizieren zu können muss nach ICD-10 und ICD-11 eine gegenwärtige manische (ICD-10: F30.1) oder hypomanische (ICD-10: F30.0) oder depressive (ICD-10: F32) Episode und in der Anamnese eine andere vergangene affektive Störung (manische oder hypomanische oder depressive) vorkommen (Rentrop, Müller et al.

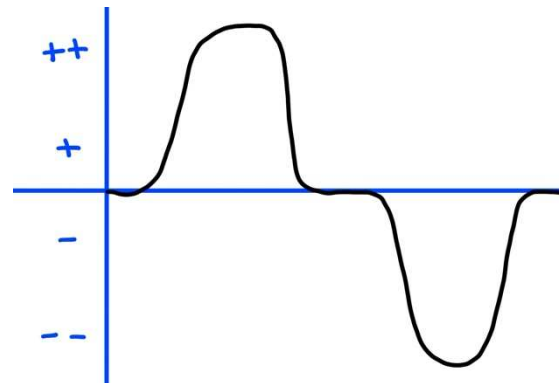


Abbildung 1: Kurvenverlauf Bipolar 1

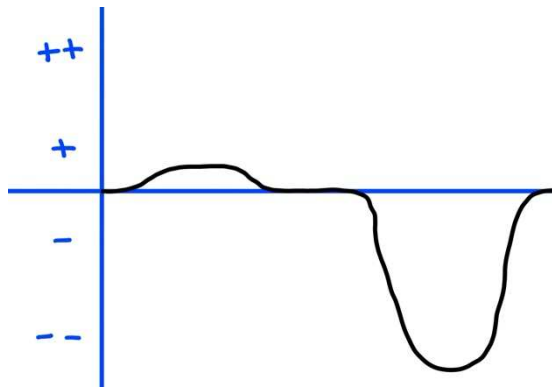


Abbildung 3: Kurvenverlauf Bipolar 2

2024).

Die Diagnose der Bipolar I (Abb.1) wird gestellt beim Vorkommen von manischen, hypomanischen, depressiven und eventuell euthymen Phasen. Im Vergleich kommen manische Episoden häufiger vor als die mildereren hypomanischen Episoden. Die Diagnose Bipolar II (Abb.3) wird bei einem Verlauf mit ausschließlicher Hypomanie,

Depression und eventueller Euthymie getroffen (Rentrop, Müller et al. 2024). Beide Klassifizierungen werden bei Vorkommen von vier oder mehr Episoden pro Jahr zusätzlich um den Begriff „rapid cycling“ erweitert (Miola, Frye et al. 2024).

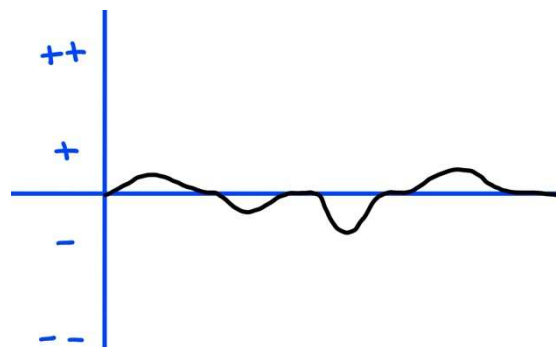


Abbildung 2: Kurvenverlauf Zykllothymie

Die Zykllothymie (Abb.2) (nach ICD-10: F34, ICD-11: 6A62) beschreibt einen Verlauf, bei welchem über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren eine affektive Veränderung, während 50 % der Zeit, von der/dem Patient*in beschrieben wird und zu psychosozialen Leid führt. Die Episoden treffen jedoch nicht zur Gänze auf die diagnostischen Kriterien zu.

1.1.8. Therapie

Die Therapie der affektiven Störungen besteht aus den 3 Phasen ...

1. Akuttherapie
2. Erhaltungstherapie
3. Rezidivprophylaxe

... welche wiederum auf mehreren Säulen (Psychotherapie, Psychoedukation, Pharmakotherapie, Bewegungstherapie, Ernährungsverbesserung, etc.) aufbaut (Schneider 2017, Rentrop, Müller et al. 2024, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde 2020).

In der ersten Phase der Behandlung einer bipolar affektiven Störung besteht das Ziel in der Linderung der akuten Symptomatik und dem Erreichen einer vollständigen Remission, welche sowohl mithilfe einer gelungenen Psychotherapie als auch mithilfe von Pharmaka erreicht werden kann. Je nach Schweregrad bedarf es zumeist im Sinne des Patient*innenschutzes einer stationären Aufnahme (Schneider 2017, Rentrop, Müller et al. 2024, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde 2020).

Im Falle einer Manie ist eine taktvolle Auseinandersetzung mit der/dem Patient*in und dessen biologischen, psychologischen und sozialen Lebensinhalten unabdingbar. Eine konsequente und dennoch flexible Haltung seitens der behandelnden Person ist erforderlich. Die Pharmakotherapie der Wahl sind Lithium, Antipsychotika (z.B. Olanzapin, Quetiapin, etc.), Antikonvulsiva (retardierte Valproinsäure, Carbamazepin) und sedierende Medika, wie sie z.B. Quetiapin bereits ist, oder alternativ Benzodiazepine (z.B. Lorazepam, Oxazepam). Im Falle einer Manie hat sich die kognitive Verhaltenstherapie als datenreichste und effektivste Art der Psychotherapie herauskristallisiert (Schneider 2017, Rentrop, Müller et al. 2024, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde 2020).

Findet sich aktuell eine depressive Episode, ist neben der psychotherapeutischen Betreuung der Stufentherapieplan für Depression anzuwenden. Besserungen sind erst um einiges später als bei manischen Episoden zu beobachten, man spricht von 14 Tagen. Unter Einbezug der Komorbiditäten und Vortherapien der/des Patient*in stehen SSRIs, SNRIs, Serotoninwiederaufnahmeverstärker, Serotonin-Modulatoren, Noradrenalin-Serotonin-Modulatoren, selektive Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer, Melatoninrezeptoragonisten und Serotonin-Rezeptorantagonisten zur Verfügung. Bei leichteren Verläufen einer Depression kann auch auf Stimmungsstabilisatoren (Carbamazepin, Lamotrigin, Lithium, Valproinsäure, atypische Antipsychotika), wie sie als solche in der Therapie der Manie und Hypomanie angewendet werden, versucht werden. Im Rahmen einer depressiven Episode haben sich die kognitive Verhaltenstherapie, IPT (interpersonelle Psychotherapie), tiefenpsychologische Kurzzeittherapien und bei chronischeren Verläufen die CBASP (cognitive behavioral analysis system of psychotherapy) etabliert (Schneider 2017, Rentrop, Müller et al. 2024, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde 2020).

Der Übergang von der Akutphase zur Erhaltungsphase ist ein fließender. Über 4-9 Monate wird mit dem Ziel des Erhalts der Remission, jene Therapie, welche zur Remission geführt hat, weitergeführt. Im Optimalfall wird hierdurch ein Rückfall verhindert. Befindet sich die/der Patient*in z.B. in Remission nach einer akut manischen Episode, gilt es, die Dosis an Lithium, Antikonvulsivum oder Antipsychotikum weiter zu verabreichen (Schneider 2017, Rentrop, Müller et al. 2024, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde 2020).

Ziel der Rezidivprophylaxe ist es, mit einer möglichst niedrigdosierten Monotherapie ein Auftreten der Phasen zu verhindern und im Bereich der Euthymie zu bleiben. Lithium muss hierfür regelmäßig auf deren Serumspiegel kontrolliert werden, um so eine optimale Phasenprophylaxe zu gewährleisten (Schneider 2017, Rentrop, Müller et al. 2024, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde 2020).

Alternativ werden die Antiepileptika Valproinsäure, Carbamazepin und Lamotrigin (nur bei der Bipolar II-Störung) sowie atypische Antipsychotika wie Aripiprazol, Quetiapin und Olanzapin als Phasenprophylaktika eingesetzt (Schneider 2017, Rentrop, Müller et al. 2024,

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde 2020).

Im Verlauf der Therapie ist zudem die Psychoedukation ein wichtiges Kapitel, um sowohl der/dem Patient*in, als auch den Angehörigen einen optimalen Umgang mit der Erkrankung und dessen Implementierung ins Leben näherzubringen (Schneider 2017, Rentrop, Müller et al. 2024, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde 2020).

1.2. Zusammenhänge von Geschlecht und Entzündung bei affektiven Störungen

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass das weibliche Geschlecht eine höhere Prävalenz (f:m 2:1) an depressiven Erkrankungen aufweist und zudem im Vergleich zum männlichen Geschlecht schwerere Symptomatiken, ein früheres Onset und vermehrt Nebendiagnosen wie Angststörungen aufweist. Bei bipolaren affektiven Störungen zeigen Frauen ein späteres Erkrankungsalter, eine höhere Prävalenz psychotischer Depressionen und werden häufiger mit Rapid Cycling sowie gemischten Episoden diagnostiziert (Picco, Subramaniam et al. 2017, Albert 2015, Lombardo, Mondelli et al. 2021). Es ist naheliegend, dass Geschlechtshormone eine Rolle bei der Erklärung dieser Unterschiede zwischen Frauen und Männern spielen, insbesondere im Zusammenhang mit hormonellen Veränderungen während der Pubertät, des Menstruationszyklus, der Schwangerschaft und der Menopause (Sramek, Murphy et al. 2016). Generell zählt man bei Frauen mehr Zellen des angeboren und adaptiven Immunsystems, misst höhere Entzündungsmarker und diagnostiziert häufiger Autoimmunerkrankungen. Letztere zeigen im Rahmen des Menstruationszyklus verstärkte Schwankungen, wodurch die Hypothese des hormonellen Einflusses (i.d.F. Östrogen und Progesteron) auf entzündliche Geschehnisse teilweise verifiziert werden kann (Oertelt-Prigione 2012, Quintero, Amador-Patarroyo et al. 2012, Yang, Kozloski 2011, Rainville, Hodes 2019). Studien zu dem Einfluss der Hormone auf entzündliche Geschehnisse im menschlichen Körper haben ergeben, dass Androgene hauptsächlich anti-inflammatorische Eigenschaften und die weiblichen Geschlechtshormone sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Eigenschaften aufweisen. Beispielsweise reduziert Östradiol postmenopausal die Produktion proinflammatorischer Zytokine, ein Effekt, der ebenfalls während der Schwangerschaft nachgewiesen werden kann und auf die immunmodulatorischen Eigenschaften dieses Hormons hinweist. Sind aus verschiedenen

Gründen die Östradiol-Werte in einem Individuum reduziert, lässt sich ein Anstieg proinflammatorischer Zytokine beobachten. Dies legt nahe, dass in solchen Fällen eine hormonelle Substitution empfohlen wird, um potenziell negative immunologische Effekte auszugleichen (Robinson, Klein 2012, Straub 2007, Shivers, Amador et al. 2015, Fairweather, Frisancho-Kiss et al. 2008).

Männliche Patienten mit bipolarer affektiver Störung weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant niedrigere Testosteronspiegel auf (Wooderson, Gallagher et al. 2015). Sowohl für Testosteron als auch für Progesteron kann eine negative Korrelation mit entzündlichen Prozessen berechnet werden, was die antiinflammatorische Wirkung dieser Hormone zusätzlich untermauert. Diese Korrelation wird jedoch nahezu ausschließlich bei Patient*innen mit bipolarer affektiver Störung beobachtet, nicht jedoch bei unipolarer Depression. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür sind die unterschiedlichen therapeutischen Ansätze beider Erkrankungsgruppen. Insbesondere der häufige Einsatz von SSRIs bei Depression, die eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung besitzen, könnte hierbei eine zentrale Rolle spielen (Lombardo, Mondelli et al. 2021).

Zudem können auch andere Faktoren beobachtet werden, welche die geschlechtlichen Unterschiede in der Ausprägung der affektiven Störungen erklären könnten. Es lassen sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Geschlecht, dem Ausmaß der Inflammation und den high-density-lipoproteins (HDL), sowie dem HDL-assoziierten oxidativen Stress berechnen (Wei, Zhang et al. 2025). Auch können beim weiblichen Geschlecht größere morphologische, stressbedingte Veränderungen der Gehirns beobachtet werden, wodurch wiederum die Pathogenese inflammatorisch-neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen beschleunigt oder initiiert werden könnte (Zhang, Elias et al. 2024).

1.3. Zusammenhänge von Alter und Entzündung bei affektiven Störungen

Das biologische Altern eines Menschen steht in engem Zusammenhang mit einer verstärkten entzündlichen Aktivität im Körper. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bislang nicht vollständig geklärt, jedoch tragen verschiedene Faktoren maßgeblich zur altersbedingten Zunahme von Entzündungsprozessen bei. Hierzu zählen im Zusammenhang mit affektiven Störungen unter anderem Adipositas, hormonelle Veränderungen, oxidativer Stress sowie Veränderungen im Monoaminstoffwechsel,

insbesondere der Kynurenin/Tryptophan-Ratio. Zur Erfassung dieser Zusammenhänge werden inflammatorische Biomarker und deren Anstieg herangezogen, wobei insbesondere CRP, IL-6 und TNF- α eine signifikante altersabhängige Veränderung aufweisen (Singh, Newman 2011, van den Ameele, Fuchs et al. 2018, Smith, Au et al. 2018, Straka, Tran et al. 2021). Dieser Alterseffekt wurde sowohl bei gesunden Personen (für IL-6 und TNF- α) als auch bei Patient*innen mit bipolarer affektiver Störung (für IL-6, CRP und Neopterin) beobachtet. Allerdings zeigen die bisherigen Studien teilweise widersprüchliche Ergebnisse, sodass keine eindeutige Korrelation zwischen Entzündungsaktivität und Alter berechnet werden kann (Singh, Newman 2011, van den Ameele, Fuchs et al. 2018). Die erhöhte inflammatorische Aktivität im Alter könnte ein möglicher Erklärungsansatz für die gesteigerte Inzidenz depressiver Episoden im höheren Lebensalter sein (Smith, Au et al. 2018, Straka, Tran et al. 2021). Auch aus therapeutischer Sicht ist dieser Faktor von Relevanz, da entzündliche Prozesse im Alter eine Rolle spielen und in der Behandlung affektiver Störungen entsprechend berücksichtigt werden sollten (van den Ameele, Fuchs et al. 2018).

1.4. Inflammatorische Marker

1.4.1. IL-2

Interleukin-2, früher auch T-Zell-Wachstumsfaktor genannt, ist Teil der Zytokine und wird vorwiegend von T-Helfer-Lymphozyten (CD4⁺), aber auch von CD8⁺ Zellen, dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen, natürlichen Killer-T-Zellen und Mastzellen produziert. Die Wirkung des Zytokins beläuft sich auf die Steuerung des Wachstums und der Differenzierung von B-Lymphozyten sowie die Steuerung der Proliferation und der Aktivität der zytotoxischen Zellen (Olejniczak, Kasprzak 2008, Boyman, Sprent 2012). Aufgrund seiner essenziellen Funktion in der Immunregulation und seiner Beteiligung an inflammatorischen Prozessen gilt IL-2 als relevanter Biomarker für Entzündungsmechanismen.

1.4.2. IL-4

Interleukin-4, ebenfalls Teil der Zytokine, wird primär durch Mastzellen, Th2-Zellen sowie eosinophile und basophile Granulozyten ausgeschüttet. Seine zentrale Funktion umfasst die Proliferation von B- und T-Zellen, die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen sowie

den Klassenwechsel der B-Zellen zu Immunglobulin E (IgE) (Gadani, Cronk et al. 2012). Das Wirken als Katalysator der Differenzierung CD4⁺ Th0-Zellen zu Th2-Zellen gibt IL-4 jedoch auch eine anti-inflammatorische Funktion.

1.4.3. IL-6

Interleukin 6, früher bekannt als Interferon- β 2 (IFNB2), B-Zell-stimulierender Faktor (BSF-2), B-Zell-Differenzierungs-Faktor und Leberzell-stimulierender Faktor, als Teil der Zytokine spielt ebenfalls eine zentrale Rolle in der Immunregulation. IL-6 kommt eine Schlüsselstellung im Übergang des angeborenen zum erworbenen Immunsystem zu (Gadani, Cronk et al. 2012, Jones 2005). Produziert wird IL-6 von Makrophagen, Monozyten, T-Zellen, Karatinozyten, Mastzellen, Fibroblasten und Endothelzellen, wobei seine Expression in Anwesenheit von Prostaglandin E2 verstärkt wird. Neben der inflammatorischen Komponente spielt IL-6 auch eine Rolle bei der Hämatopoese, dem Knochenstoffwechsel, der embryologischen Entwicklung und weiteren grundlegenden Prozessen. Darüber hinaus spielt IL-6 eine zentrale Rolle bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, „Inflamm-Aging“, der Tumorentstehung und bei altersabhängiger Pathologien. Ein weiteres bedeutendes Merkmal von IL-6 ist seine starke Induktion der Expression des C-reaktiven Proteins in der Leber (Hirano 2021).

1.4.4. hsCRP

Das C-reaktive Protein als Teil der Akute-Phase-Proteine wird in der Leber, insbesondere als Reaktion auf erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Mediatoren wie IL-1, IL-6, TNF- α , Transforming Growth Factor (TGF- β), γ -Interferon, sowie Cortisol u.a. Faktoren im Blut ausgeschüttet. CRP spielt eine zentrale Rolle in der Immunregulation, da es sich an die Oberfläche apoptotischer und nekrotischer Zellen bindet, als Opsonin die Aktivierung des Komplementsystems – insbesondere über C1q – fördert und zelluläre Komponenten des angeborenen Immunsystems stimuliert. Klinisch relevant ist der verzögerte Anstieg der CRP-Konzentration im peripheren Blut, der typischerweise erst 12 bis 48 Stunden nach einer inflammatorischen Reaktion beobachtet wird (Sproston, Ashworth 2018, Heinrich, Müller et al. 2022).

High-sensitive C-reactive-protein (hsCRP) beschreibt einen labormedizinischen Messwert, welcher v.a. zur Risikobewertung kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt wird. Im

Gegensatz zur herkömmlichen CRP Messung, sind im Rahmen der hsCRP selbst geringe Konzentrationen <5mg/l bestimmbar (Musunuru, Kral et al. 2008).

1.4.5. TNF- α

Tumornekrosefaktor- α , inzwischen oft einfach als Tumornekrosefaktor (TNF) bezeichnet, gehört zur Tumornekrosefaktor-Superfamilie (TNF/TNFR-Superfamilie), welche wiederum einen Teil der Zytokine darstellt. TNF- α wird vorwiegend von Makrophagen, aber auch von T-Zellen, B-Zellen, dendritischen Zellen und Mastzellen produziert. Die erhöhte Konzentration im Blut (sTNF = soluble TNF) spielt bei diversen entzündlichen Erkrankungen eine zentrale Rolle. Darüber hinaus ist TNF- α ein entscheidender Regulator der CRP-Sekretion in der Leber und damit wichtiger Mediator der Akute-Phase-Reaktion (Falvo, Tsytsykova et al. 2010).

1.4.6. TNF- β

Tumornekrosefaktor- β , oder auch Lymphotoxin- α genannt, gehört ebenfalls zur TNF/TNFR-Superfamilie. TNF- β weist aufgrund seiner Bindung an dieselben Rezeptoren wie TNF- α eine ähnliche Funktion als Immunantwortmodulator auf. Freigesetzt wird TNF- β von aktivierten Lymphozyten (Johns Hopkins University 2025).

1.4.7. α 1-Antitrypsin

Alpha-Antitrypsin (AAT), oder präziser Alpha-1-Proteinase-Inhibitor genannt, wird in den Hepatozyten synthetisiert, aber auch in den Epithelzellen des Darms, in den Epithelzellen der Atemwegen, sowie von den neutrophilen Granulozyten und von den Makrophagen gebildet. Als zentraler Bestandteil des Protease-Antiprotease-Systems hat AAT primär eine Wirkung in der Gleichgewichtserhaltung des Proteinabbaus. Darüber hinaus besitzt AAT immunmodulatorische Eigenschaften und fungiert als Akute-Phase-Protein, dessen Konzentration im Blut während entzündlicher Prozesse signifikant ansteigt (Janciauskiene, Bals et al. 2011).

1.4.8. Kynurenin/Tryptophan-Ratio

Tryptophan (Trp) ist eine essenzielle Aminosäure, die ausschließlich über die Nahrung aufgenommen wird und eine wichtige Rolle in der Proteinbiosynthese innehat. Trp

beeinflusst eine Vielzahl physiologischer und pathophysiologischer Prozesse, darunter die neuronale Funktion, den Stoffwechsel, die Immunantwort, oxidativen Stress und die intestinale Homöostase. Der Trp-Stoffwechsel erfolgt hauptsächlich über drei Wege: den Kynurenin- (Kyn), den Serotonin- (5-HT) und den Indol-Weg, wobei der Kyn-Weg der dominierende Pfad ist und für den Abbau von über 95 % des Trp verantwortlich ist. Dieser Prozess wird durch Schlüsselenzyme wie Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO), Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) und IDO2 reguliert und steht in enger Verbindung mit Entzündungsprozessen, der Immunfunktion und der Neurotransmission. Das Kyn/Trp-Verhältnis wird zunehmend als Biomarker für das Fortschreiten diverser Erkrankungen und deren klinischer Präsentation anerkannt (Xue, Li et al. 2023).

1.5. Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke

Trotz fortgeschrittener Erforschung der Zusammenhänge zwischen Alter, Entzündung und psychischen Erkrankungen bestehen weiterhin bedeutende Kenntnis- und Forschungslücken. Im Sinne der Pathophysiologie, Ätiologie, Prävention und Therapie ist es von Bedeutung, Zusammenhänge durch gezielte Analysen aufzuzeigen und den Konsens zu stärken.

Der inflammatorische Prozess als Teil bipolar affektiver Störungen hat bereits den Einzug in die Forschung gefunden, jedoch liegt noch recht wenig Fokus auf einer alters- und geschlechtsspezifischen Medizin. Dies ist unter anderem dem Umstand geschuldet, dass trotz zahlreicher Studien und Arbeiten der Konsens noch nicht zur Gänze angenommen wird. Unklar bleibt zudem, inwieweit diese entzündlichen Veränderungen mit dem weiteren Verlauf der Krankheit oder der Schwere der Symptomatik korrelieren.

Bekannt ist der hormonelle Einfluss auf die Immunregulation, jedoch existieren nur begrenzt Daten zu deren Einfluss auf Entzündungsprozesse im Rahmen der bipolar affektiven Störungen.

Während der Alterseffekt auf inflammatorische Prozesse in der Allgemeinbevölkerung beobachtet werden kann, ist es noch recht unklar, ob sich dieser Effekt bei Patient*innen mit bipolar affektiver Erkrankung bestätigt oder gar verstärkt. Auch die Einteilung in Altersgruppen im Sinne der Zusammenschau mit den hormonellen Veränderungen v.a. des weiblichen Geschlechts bedarf zusätzlicher Daten und deren Interpretation. Zusammenfassend besteht ein erheblicher Bedarf an weitergehender Forschung, welche diese offenen Fragen adressiert. Detaillierte Untersuchungen inflammatorischer Marker

bereits zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, altersstratifizierte Analysen und geschlechtsspezifische Untersuchungen sind essenziell, um ein umfassenderes Verständnis der inflammatorischen Prozesse bei bipolarer Störung zu gewinnen und gezieltere Behandlungsstrategien zu entwickeln.

1.6. Fragestellungen und Hypothesen

Ausgehend von den dargestellten wissenschaftlichen Hintergründen werden zur systemischen Analyse der genannten Zusammenhänge im Rahmen dieser Arbeit folgende Forschungsfragen und Hypothesen formuliert.

1. Existieren altersspezifische Zusammenhänge in der Expression inflammatorischer Marker (IL-2, IL-4, IL-6, hsCRP, α 1-Antitrypsin, Kynurenin/Tryptophan-Ratio, TNF- α , TNF- β) innerhalb des Studiensamples und unterscheiden sich diese Zusammenhänge bei Kontrollen und Erkrankten
 - a. H1: Die Konzentration inflammatorischer Marker (IL-2, IL-4, IL-6, hsCRP, α 1-Antitrypsin, Kynurenin/Tryptophan-Ratio, TNF- α , TNF- β) nimmt mit zunehmendem Alter sowohl bei Patient*innen mit bipolarer affektiver Störung als auch in der gesunden Kontrollgruppe signifikant zu.
2. Zeigen inflammatorische Marker (IL-2, IL-4, IL-6, hsCRP, α 1-Antitrypsin, Kynurenin/Tryptophan-Ratio, TNF- α , TNF- β) geschlechtsspezifische Zusammenhänge in ihrer Konzentration, sowohl innerhalb der Kohorte mit bipolarer affektiver Störung als auch in der Kontrollgruppe?
 - a. H2: Die Konzentrationen inflammatorischer Marker zeigen geschlechtsspezifische Zusammenhänge, wobei bei Frauen in der Kontrollgruppe und in der Kohorte mit bipolarer affektiver Störung vermehrt höhere Werte mit dem Alter oder der Krankheitsdauer assoziiert sind.
3. Existieren Zusammenhänge in der Expression inflammatorischer Marker (IL-2, IL-4, IL-6, hsCRP, α 1-Antitrypsin, Kynurenin/Tryptophan-Ratio, TNF- α , TNF- β) und der Dauer der Erkrankung innerhalb der Patient*innengruppe?
 - a. H3: Die Konzentration inflammatorischer Marker (IL-2, IL-4, IL-6, hsCRP, α 1-Antitrypsin, Kynurenin/Tryptophan-Ratio, TNF- α , TNF- β) nimmt mit Dauer der Erkrankung signifikant zu.

Die Untersuchung alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede der Expression inflammatorischer Marker ist wie zuvor dargelegt von wissenschaftlicher Relevanz, da entzündliche Prozesse als zentraler Faktor der Pathophysiologie bipolar affektiver Störungen zu betrachten sind (Olivieri, Marchegiani et al. 2023, Murdaca, Paladin et al. 2022). Der Effekt des Inflammaging und des hormonellen Einflusses darauf gilt als dokumentiert. Die Erarbeitung der Fragestellung mit den durch die BIPLONG-Studie akquirierten Daten ermöglicht die Gewinnung von Erkenntnissen, ob und in welchem Ausmaß die genannten Effekte bei Patient*innen mit bipolarer affektiver Störung auftreten.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Untersuchung wurde an der Medizinischen Universität Graz, Österreich, in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin durchgeführt und ist Teil der laufenden multizentrischen BIPLONG-Studie. Diese Langzeitstudie widmet sich der Erforschung der Zusammenhänge zwischen bipolarer Störung und verschiedenen metabolischen sowie lebensstilbezogenen Faktoren, einschließlich Fettleibigkeit, Stoffwechselfparametern und kognitiven Funktionen. Die Untersuchung erfolgt im Längsschnitt-Design und umfasst eine mehrjährige Nachbeobachtungsphase. In die Studie wurden sowohl Personen mit einer bipolaren Störung als auch eine psychiatrisch unauffällige Kontrollgruppe aufgenommen. Die Diagnose der bipolaren Störung erfolgte anhand des Structured Clinical Interview für das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) (SCID-I). Die Teilnehmer wurden in festgelegten Zeitabständen untersucht: Patienten mit bipolarer Störung alle 6 Monate, während die Kontrollpersonen einer jährlichen Untersuchung unterzogen wurden. Die Erhebungen umfassten eine breite Palette an diagnostischen und medizinischen Untersuchungen. Neben der Erfassung soziodemografischer Parameter, der Krankheits- und Medikamentenanamnese sowie der aktuellen psychiatrischen Symptomatik – gemessen mit den validierten Ratingskalen Hamilton rating scale for depression (HAM-D), Beck Depression Inventory (BDI) und der Young Mania Rating Scale (YMRS) – wurden verschiedene biologische und physiologische Messungen durchgeführt. Dazu zählten Blutanalysen aus Nüchternblutproben, kognitive Leistungstests, anthropometrische Messungen wie der Body-Mass-Index (BMI), Elektroenzephalografie (EEG), kraniale Magnetresonanztomografie (MRT) sowie eine Stuhlanalyse. Ergänzend wurden Fragebögen zum Lebensstil der Teilnehmer eingesetzt. Die Blutproben wurden in der Zeit zwischen 8:00 und 9:00 Uhr morgens entnommen, unmittelbar bei -80 °C eingefroren und bis zur Durchführung der biologischen Analysen gelagert. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 25-335 ex 12/13) in Übereinstimmung mit der aktuellen Revision der Deklaration von Helsinki, den Richtlinien der International Conference on Harmonisation (ICH) für gute klinische Praxis (GCP) sowie den geltenden nationalen und internationalen Vorschriften genehmigt. Zudem ist die Studie unter clinicaltrials.gov registriert (Zugriff am

10. März 2025; NCT05064995). Personen mit bipolarer affektiver Störung wurden entweder stationär oder ambulant im spezialisierten Zentrum für affektive Störungen behandelt.

2.1. Auswahl der Teilnehmer*innen

Voraussetzung für die Studienteilnahme war die Volljährigkeit sowie die schriftliche Einwilligung nach umfassender Aufklärung, was ebenso für die Kontrollgruppe galt. Zu den Ausschlusskriterien zählten das Vorliegen schwerwiegender entzündlicher oder neurodegenerativer Erkrankungen, darunter chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, entzündliche Darmerkrankungen, sowie neuroinflammatorische und neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer-, Huntington- und Parkinson-Krankheit sowie Multiple Sklerose. Ebenso führten eine laufende Hämodialyse oder eine Immuntherapie mit Interferon- α zum Ausschluss aus der Studie. Für die Kontrollgruppe galten zusätzlich strengere Ausschlusskriterien: Personen mit einer psychiatrischen Diagnose in der Anamnese, bestätigt durch das Structured Clinical Interview for DSM-V (SCID-I), sowie jene mit einer erstgradigen Verwandtschaft zu Personen mit psychiatrischen Störungen wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Insgesamt wurden 632 Studienteilnehmer*innen, wovon 336 Patient*innen und 296 Kontrollen waren, in die Analyse miteinbezogen.

2.2. Labormethoden

2.2.1. hsCRP

Zur Detektion chronischer Entzündungen niedrigen Grades, die nicht auf akute Infektionen oder andere Erkrankungen zurückzuführen sind, wurde ein hochsensitiver Assay, verwendet. Dieser ermöglicht eine präzise Bestimmung von hsCRP im Bereich von 1–5 mg/dl (Musunuru, Kral et al. 2008). Die hsCRP-Werte wurden mittels eines Tina-quant C-reactive protein latex ultrasensitive assay sowie eines electrochemiluminescence immunoassay analysiert. Beide Assays stammen von Roche Diagnostics (South San Francisco, Kalifornien) und wurden auf einem Cobas 8000 Modular-Analysegerät von Roche Diagnostics gemessen.

2.2.2. IL-6

Zur Messung von IL-6 wurde mit einem Tina-quant C-reactive protein latex ultrasensitive assay sowie eines electrochemiluminescence immunoassay analysiert. Beide Assays wurden von Roche Diagnostics (South San Francisco, Kalifornien) bezogen und mit einem Cobas 8000 Modular-Analysegerät von Roche Diagnostics gemessen.

2.2.3. α 1-Antitrypsin

Die Messung des Alpha 1-Antitrypsin wurde mittels Immunturbidimetrie aus dem Patient*innen / Proband*innenserum durchgeführt. Der Analyt unterliegt der Serum-Index-Bestimmung (HIL-Check) der Roche Cobas-Systeme.

2.2.4. Kynurenin/Tryptophan-Ratio

Die Analyse von Tryptophan und Kynurenin im Serum wurde mittels reverse-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) mit Fluoreszenz- und UV-Detektion durchgeführt (Geisler, Mayersbach et al. 2015, Widner, Bernhard, Werner et al. 1997). Die Proben wurden kurz mit Trichloressigsäure behandelt, um das Protein auszufällen. Als interner Standard wurde 3-Nitro-L-Tyrosin verwendet. Tryptophan wurde durch seine native Fluoreszenz (Anregungswellenlänge 286 nm, Emissionswellenlänge 366 nm), Kynurenin und 3-Nitro-L-Tyrosin bei einer Wellenlänge von 360 nm nachgewiesen. Die Nachweisgrenzen lagen bei 0,1 $\mu\text{mol/L}$ für Tryptophan und 0,5 $\mu\text{mol/L}$ für Kynurenin. Eine optimale chromatographische Trennung wurde auf einer LiChroCART RP-18 endcapped column (55-4,3 μm , Merck, Deutschland) unter Verwendung einer 15 mmol/L Essigsäure-Natriumacetat-Lösung (pH = 4,0) als mobile Phase erreicht. Validierungsparameter waren Linearität ($R^2 \geq 0,998$ sowohl für Tryptophan als auch für Kynurenin), Präzision von Tag zu Tag ($\leq 1,8\%$ für Tryptophan und $\leq 4,2\%$ für Kynurenin) und Recovery Wiederfindung ($99,3\% \pm 0,4\%$ (mittlere SD) für Tryptophan und $102,3\% \pm 1,0\%$ für Kynurenin) (Widner, B., Werner et al. 1999, Laich, Neuraüter et al. 2002).

2.3. Statistische Analysen

Alle statistischen Analysen wurden mit dem IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Version 29.0, durchgeführt. Im Rahmen der deskriptiven Statistik erfolgte eine umfassende Untersuchung der Stichprobencharakteristika, darunter Häufigkeitsanalysen sowie eine detaillierte Darstellung der Altersverteilungen. Dies ermöglichte eine differenzierte Beschreibung der untersuchten Kohorten. Zur weiterführenden Analyse wurden Korrelationen zwischen dem Alter zum Zeitpunkt des Studieneintritts (V1) und verschiedenen inflammatorischen Laborparametern (IL-2, IL-4, IL-6, hsCRP, TNF- α , TNF- β , α 1-AT, Kyn/Trp-Ratio) berechnet. Ebenso wurde der Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und diesen Parametern untersucht. Dabei wurde sowohl das Gesamtkollektiv als auch spezifische Untergruppen betrachtet. Zur Identifikation statistisch signifikanter Zusammenhänge wurden für relevante Korrelationen zusätzliche Regressionsanalysen durchgeführt. Diese umfassten sowohl die Untersuchung des Alters zum Zeitpunkt V1 als auch der Erkrankungsdauer in Bezug auf die entsprechenden Laborwerte.

Die Berechnungen wurden differenziert nach folgenden Gruppen durchgeführt:

- Gesamtgruppe
- Patient*innengruppe
- Kontrollgruppe
- geschlechtsspezifisch (weiblich, männlich)
- altersspezifisch (<20, 20-40, 40-60, >60) sowie zusätzlich geschlechtsspezifisch unterteilt
- diagnosespezifisch (Bipolar 1, Bipolar 2) sowie zusätzlich altersspezifisch und geschlechtsspezifisch unterteilt

Tabellen zur Darstellung der Ergebnisse wurden manuell in Microsoft Word erstellt. Die grafischen Visualisierungen der Daten erfolgten mittels Diagrammen, welche mit SPSS Version 29 generiert wurden.

3. Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1. Deskriptive Statistik

Zur Erarbeitung der Forschungsfragen 1-3 wurden zunächst die relevanten deskriptiven Statistiken für das Studiensample berechnet. Hierbei wurde überprüft, inwieweit sich die Patient*innengruppe und die Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer Verteilung ähnelten. Wie in Tabelle 1 dargestellt, umfasste die Stichprobe insgesamt 632 Studienteilnehmer*innen, von denen 336 (53,20%) eine Diagnose mit bipolar affektiver Störung aufwiesen, während 296 (46,80%) Teil der Kontrollgruppe waren. Innerhalb des Patient*innenkollektivs litten 219 (34,70%) an einer Bipolar-I-Störung, während 117 (18,50%) eine Bipolar-II-Störung aufwiesen. Die Mehrheit der Teilnehmenden (54,11%), wie in Abbildung 4 ersichtlich, gehörten zu der Altersgruppe 20-40 Jahre, wobei innerhalb der Patient*innengruppe der Großteil (24,04%) zu der Altersgruppe 40-60 Jahre gehörte. Frauen (55,06%) waren in nahezu allen Untergruppen, mit Ausnahme der Gruppen BIP1 40-60, BIP1 >60, BIP2 <20 und BIP2 40-60, häufiger vertreten als Männer (44,94%). Die Patienten waren mit 171 (50,89%) minimal stärker vertreten als die Patientinnen (49,11%). Wie Abbildung 5 darstellt, fiel die Anzahl der Studienteilnehmer*innen <20 Jahren mit 10 (1,59%) auffallend gering aus. Die größte Untergruppe waren die Kontrollpersonen in der Altergruppe 20-40 Jahren mit insgesamt 206 (32,59%) Teilnehmer*innen.

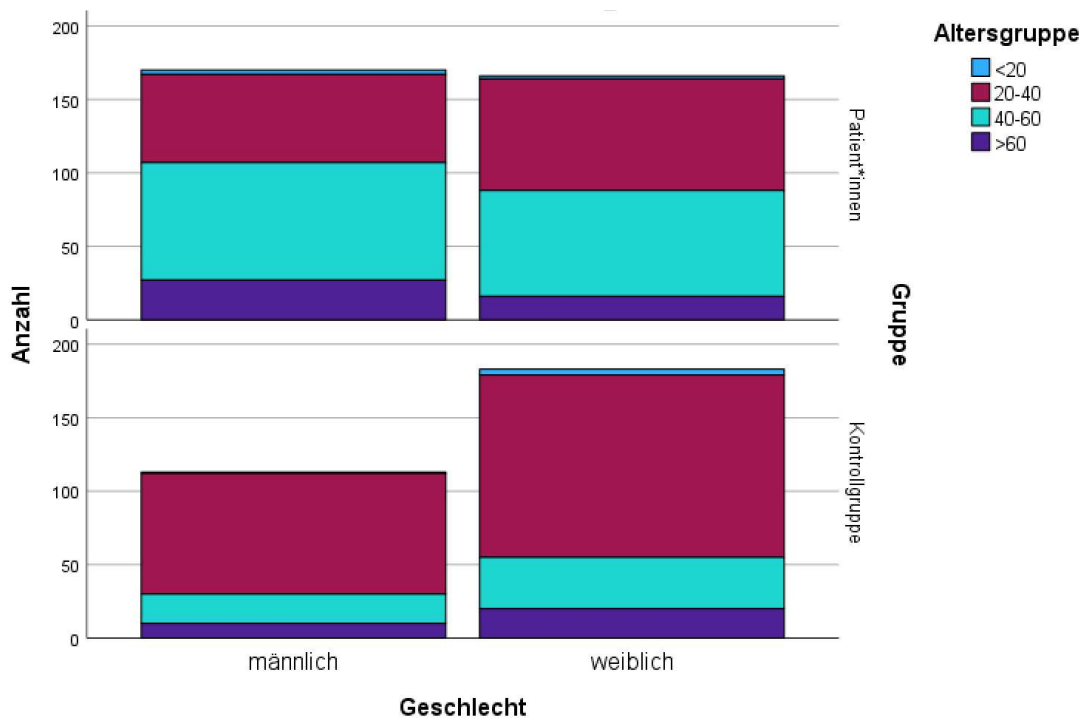


Abbildung 4: deskriptive Verteilungen nach Geschlecht, Gruppe und Altersgruppe

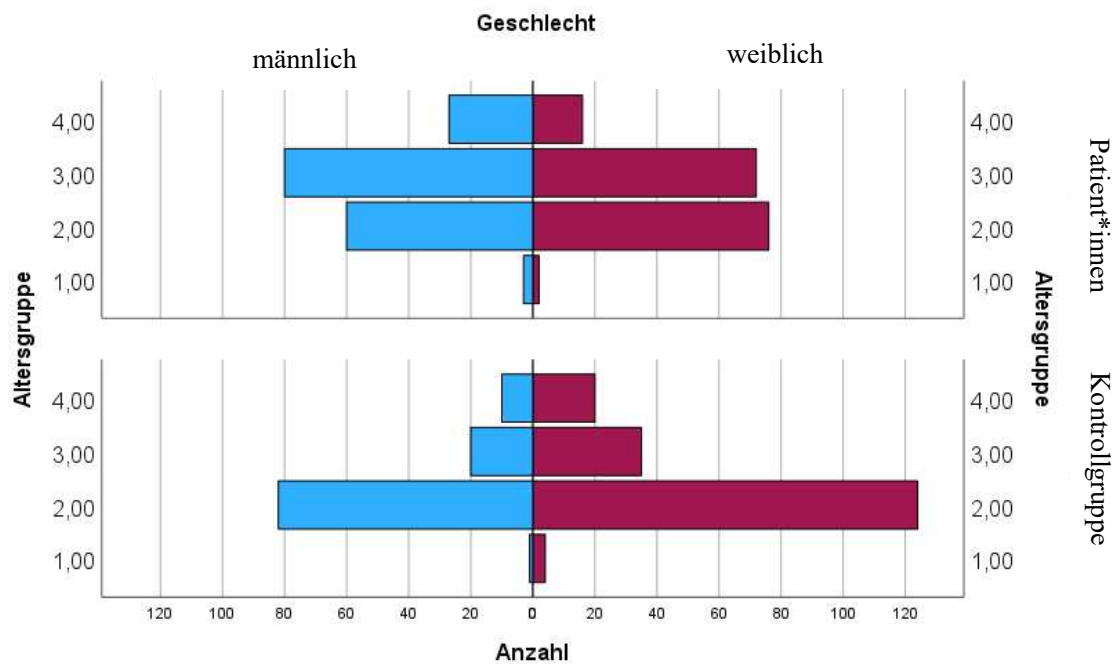


Abbildung 5: Altersgruppenverteilung nach Geschlecht und Gruppe (1=<20; 2=20-40; 3=40-60; 4=>60)

Zur Beantwortung der Forschungsfragen 1 und 3 wurde zudem eine Charakterisierung des Studiensamples anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung vorgenommen. Berücksichtigt wurden hierbei das Alter bei der 1. Studienteilnahme (Alter bei V1), der Krankheitsbeginn sowie die Krankheitsdauer, wie in Tabelle 2 dargestellt.

Das Durchschnittsalter der Gesamtstichprobe betrug 39,9 ($\pm 14,9$) Jahren. Innerhalb der Patient*innengruppe lag das Durchschnittsalter bei Studieneinstieg bei 43,8 ($\pm 13,7$) Lebensjahren und war somit um einiges höher als bei der Kontrollgruppe mit 35,6 ($\pm 15,1$) Jahren. Wie Abbildung 6 aufzeigt, waren innerhalb der Patient*innengruppe die Männer im Schnitt mit 44,9 ($\pm 14,3$) Jahren älter als die Frauen mit 42,6 ($\pm 13,1$) Jahren. Im Gegensatz dazu, zeigte sich in der Kontrollgruppe ein gegensätzliches Muster: Frauen waren mit 36,0 ($\pm 15,4$) Jahren im Durchschnitt geringfügig älter als die Männer 35,0 ($\pm 14,6$) Jahren.

Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn (siehe Abbildung 7) lag für die Patient*innengruppe bei 24,2 ($\pm 10,8$) Jahren, wobei Männer tendenziell mit 25,9 ($\pm 11,6$) Jahren später erkrankten als die Frauen mit 22,4 ($\pm 9,7$) Lebensjahren. Im Schnitt traten Symptomaten bei Patient*innen mit Bipolar-1-Erkrankung früher als bei jenen mit Bipolar-2-Erkrankung auf (21,8 $\pm 8,7$ und 25,4 $\pm 11,6$ vs. 23,6 $\pm 11,4$ und 27,0 $\pm 11,6$)

Zu Studieneintritt betrug die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patient*innen 19,8 ($\pm 12,7$) Jahren. Frauen waren im Schnitt mit 20,2 ($\pm 12,2$) Jahren bereits länger erkrankt als die Männer, welche im Schnitt 19,4 Jahre ($\pm 13,2$) Jahre erkrankt waren. Zudem waren die

Bipolar-1-Patient*innen mit $20,7 \pm 12,1$ und $20,1 \pm 12,8$ Jahren bereits länger erkrankt als die Bipolar-2-Patient*innen mit $19,3 \pm 12,5$ und $18,0 \pm 13,9$ Jahren.

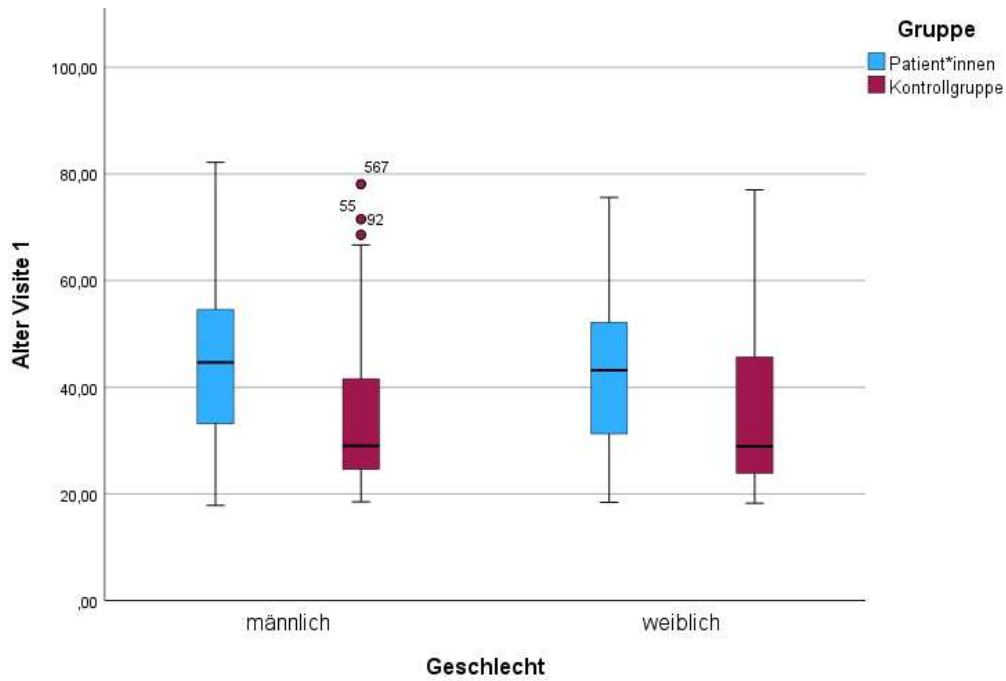


Abbildung 6: Verteilung des Alters bei VI nach Geschlecht und Gruppe

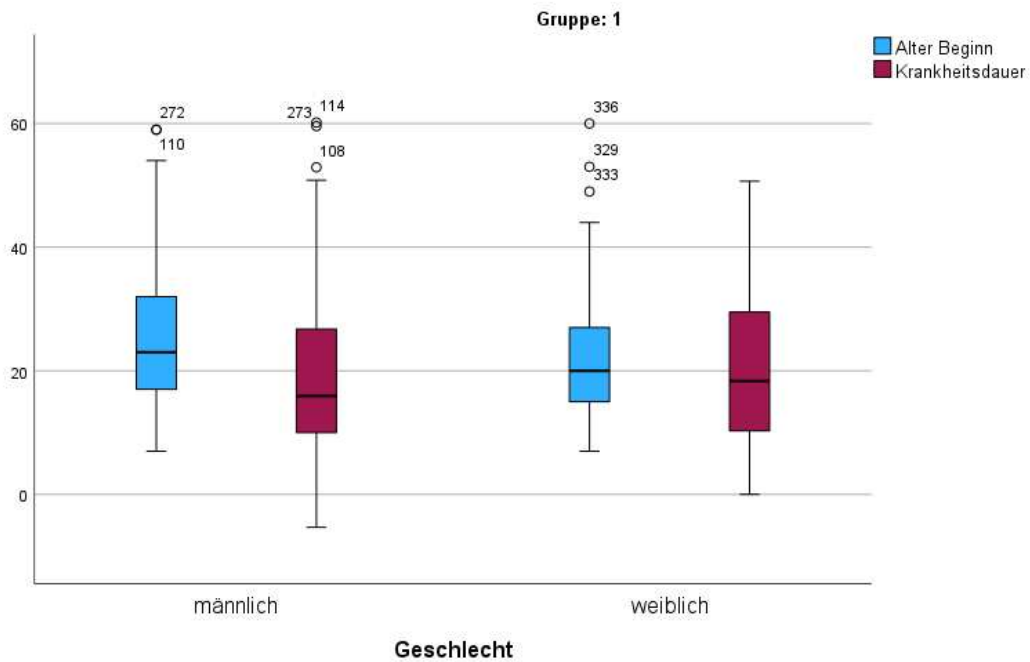


Abbildung 7: Verteilung des Alters bei Beginn und der Krankheitsdauer nach Geschlecht

Tabelle 1: Häufigkeitstabelle nach Gruppe, Altersgruppe und Geschlecht

Gruppe	Altersgruppe	Geschlecht	n	%	
Kontrollgruppe					
(n=296, 46,8%)	<20	m	1	0,16	
		w	4	0,63	
	20-40	m	82	12,97	
		w	124	19,62	
	40-60	m	20	3,16	
		w	35	5,54	
	>60	m	10	1,58	
		w	20	3,16	
Patient*innen					
(n=336, 53,2%)					
Bipolar 1					
(n=219, 34,7%)	<20	m	2	0,32	
		w	2	0,32	
	20-40	m	38	6,01	
		w	45	7,12	
	40-60	m	54	8,54	
		w	50	7,91	
	>60	m	19	3,01	
		w	9	1,42	
	Bipolar 2				
	(n=117, 18,5%)	<20	m	1	0,16
w			0	0,00	
20-40		m	23	3,64	
		w	30	4,75	
40-60		m	26	4,11	
		w	22	3,48	
>60		m	8	1,27	
		w	7	1,11	
Gesamt			632	100,00	

Tabelle 2: Altersverteilungen bei 1. Visite, bei Symptombeginn und MW+SD der Krankheitsdauer

	MW Alter V1	SD Alter V1	MW – Alter Beginn	SD – Alter Beginn	MW Krankheits dauer	SD Krankheits dauer
Gesamtgruppe	39,9	±14,9				
w	39,1	±14,7				
m	41,0	±15,2				
Kontrollgruppe	35,6	±15,1				
w	36,0	±15,4				
m	35,0	±14,6				
Patient*innen	43,8	±13,7	24,2	±10,8	19,8	±12,7
w	42,6	±13,1	22,4	±9,7	20,2	±12,2
m	44,9	±14,3	25,9	±11,6	19,4	±13,2
Bipolar 1						
w	42,5	±12,7	21,8	±8,7	20,7	±12,1
m	45,1	±13,8	25,4	±11,6	20,1	±12,8
Bipolar 2						
w	42,7	±13,9	23,6	±11,4	19,3	±12,5
m	44,6	±15,2	27,0	±11,6	18,0	±13,9

3.2. Korrelationen

Im folgenden Abschnitt werden die Korrelationen beschrieben, welche zur Erarbeitung der Fragestellungen 1-3 zwischen den inflammatorischen Markern (IL-2, IL-4, IL-6, hsCRP, TNF- α , TNF- β , α 1-AT, Kyn/Trp-ratio) und dem Alter bei Studieneinstieg (Alter bei V1), als auch der Erkrankungsdauer (Krankheitsdauer) berechnet wurden. Die Berechnungen

wurden für die Gesamtgruppe, als auch getrennt für die Gruppen (Kontrollgruppe, Patient*innengruppe, Bipolar 1, Bipolar 2), für Geschlechter (weiblich, männlich) und für die Altersgruppen (<20, 20-40, 40-60, >60) durchgeführt.

Wie Tabelle 3 aufführt, konnte eine statistisch signifikante Korrelation hinsichtlich eines Alterseffekts vermehrt für die Kontrollgruppe berechnet werden. Besonders hervorzuheben sind hochsignifikante Zusammenhänge ($p < ,001$) zwischen IL-6 und dem Alter bei V1 in der gesamten Kontrollgruppe ($r = ,302$), bei Frauen der Kontrollgruppe ($r = ,283$) sowie bei Männern aus der Kontrollgruppe ($r = ,338$). Zudem zeigten sich hochsignifikante Korrelationen zwischen Kyn/Trp-ratio und dem Alter bei Studieneintritt für die gesamte Kontrollgruppe ($r = ,369$) sowie für den weiblichen Teil der Kontrollgruppe ($r = ,443$). Innerhalb der gesunden Kohorte wurden weitere statistisch signifikante Zusammenhänge für IL-4 und dem Alter bei V1 innerhalb der weiblichen Kontrollgruppe ($r = ,849$; $p = ,004$) sowie zwischen IL-2 und Alter bei V1 in der weiblichen Kontrollgruppe ($r = ,580$; $p = ,012$) und zwischen hsCRP und dem Alter innerhalb des männlichen Anteils der Kontrollgruppe ($r = ,245$; $p = ,013$) errechnet. Statistisch signifikante negative Korrelationen zwischen Marker und Alter bei V1 wurden für α 1-AT sowohl in der gesamten Kontrollgruppe ($r = -,124$; $p = ,049$) als auch in der Untergruppe der weiblichen Kontrollen ($r = -,203$; $p = ,013$) beobachtet. Eine differenzierte Analyse nach Altersgruppen und Geschlecht ergab keine statistischen Zusammenhänge, mit Ausnahme bei Männern über 60 Jahre für Alter und hsCRP ($r = ,741$; $p = ,022$). Für TNF- α und TNF- β konnte kein signifikanter Alterseffekt mittels Pearson-Korrelation nachgewiesen werden.

Innerhalb der Patient*innengruppe konnten statistisch hochsignifikante ($p < ,001$) Korrelationen für die Kynurenin/Tryptophan-Ratio mit dem Studieneinstiegsalter lediglich für Frauen ($r = ,373$) und Männer ($r = ,460$) getrennt betrachtet beobachtet werden. Die Patient*innenkohorte zeigte einen signifikanten Alterseffekt der Kynurenin/Tryptophan-Ratio ($r = ,422$; $p = ,001$) sowie des hsCRP ($r = ,145$; $p = ,009$). Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung ergab sich für die Patientinnen eine signifikante Korrelation des Alters bei V1 mit hsCRP ($r = ,205$; $p = ,010$), für die Patienten ein Zusammenhang zwischen Alter bei V1 und IL-6 ($r = ,167$; $p = ,036$). Die weiterführenden Berechnungen nach Geschlecht und Altersgruppe zeigten signifikante Zusammenhänge mit dem Einstiegsalter für die Gruppe der Frauen über 60 Jahre bei IL-6 ($r = ,614$; $p = ,019$) und für Männer von 20-40 Jahren bei α 1-Antitrypsin ($r = ,347$; $p = ,012$). Per Pearson-Korrelation konnten innerhalb der

Patient*innengruppe (getrennt nach Geschlecht, Gruppe und Altersgruppe) keine signifikanten Korrelationen für IL-2, IL-4, TNF- α und TNF- β beobachtet werden.

Nach diagnosespezifischer Betrachtung der Patient*innengruppe, wobei hier in Bipolar 1 und Bipolar 2 geteilt wurde (siehe Tabelle 4), konnte eine statistisch hochrelevante Korrelation zwischen Kyn/Trp-Ratio und dem Einstiegsalte bei Männern mit Bipolar-1-Diagnose ($r = ,466$; $p < ,001$) beobachtet werden. Überdies ergaben sich für die Bipolar-1-Gesamtgruppe signifikante Zusammenhänge mit der Kyn/Trp-Ratio ($r = ,311$; $p = ,008$) und mit IL-6 ($r = ,212$; $p = ,036$). Bei altersgruppenspezifischer Berechnung der Patient*innen mit Bipolar-1-Diagnose war eine signifikante Alters-Korrelation für Frauen über 60 Jahre ($r = ,924$; $p = ,025$), und andererseits eine signifikant negative Alters-Korrelation für Männer über 60 ($r = -,816$; $p = ,007$) mit dem Entzündungsmarker IL-4 zu beobachten. Für TNF- α ergab sich bei den Frauen zwischen 20 und 40 Jahren mit Bipolar-1-Diagnose ebenfalls ein negativer statistisch signifikanter Zusammenhang ($r = -,501$; $p = ,024$). IL-2, TNF- β und α 1-AT wiesen in dem Studiensample für die Bipolar-1-Patient*innen keine relevanten Zusammenhänge auf.

Die Frauen der Bipolar-2-Gruppe zeigten einen signifikanten Alterseffekt für hsCRP ($r = ,346$; $p = ,010$) und für Kyn/Trp-Ratio ($r = ,515$; $p = ,001$) auf. Bei den Männern der Bipolar-2-Kohorte konnte ein solcher Zusammenhang lediglich mit Kyn/Trp-Ratio ($r = ,452$; $p = ,006$) beobachtet werden. Bei Betrachtung mit Aufteilung nach Altersgruppen konnten signifikante Korrelationen zwischen Alter bei V1 und Entzündungsmarkern für die Gruppen männlich Bipolar-2 zwischen 20-40 Jahren ($r = ,587$; $p = ,008$) und weiblich Bipolar-2 über 60 Jahre ($r = ,847$; $p = ,016$) und dem Marker α 1-Antitrypsin berechnet werden. Frauen mit Bipolar-2-Diagnose über 60 Jahre zeigten zudem einen Alterseffekt bezüglich IL-6. Für IL-2 und IL-4 ergaben sich in der Bipolar-2-Kohorte keine relevanten Zusammenhänge mit dem Alter bei Studieneinstieg.

Tabelle 3: Alterseffekt - Pearson-Korrelation und 2-seitige Signifikanz nach Gruppe, Geschlecht und Altersgruppe

r – Korrelation		IL-2	IL-4	IL-6	hsCRP	TNF- α	TNF- β	α 1-AT	Kyn/Trp
p - Signifikanz		(pg/ml)	(pg/ml)	(pg/ml)	(mg/L)	(pg/ml)	(pg/ml)	(g/l)	- ratio
Kontrollgruppe		,303	,268	,302	,082	-,243	-,274	-,124	,369
		,072	,282	<,001	,193	,147	,101	,049	<,001
	w	,580	,849	,283	,057	-,345	-,421	-,203	,443
		,012	,004	<,001	,484	,149	,072	,013	<,001
	m	-,243	,191	,338	,245	-,144	-,002	,021	,174
		,331	,623	<,001	,013	,568	,994	,832	,198
<20	w			,846	,396			,325	
				,154	,604			,675	
	m								
20-40	w	-,142	-,240	,078	,119		-,313	,017	,120
		,601	,604	,442	,238		,221	,866	,358
	m	-,158	-,357	,039	-,057	-,032	-,068	-,089	,026
		,574	,487	,748	,637	,911	,808	,461	,876
40-60	w			-,304	-,085			,086	-,044
				,116	,660			,664	,847
	m	,220		,135	-,082		,365	,109	,438
		,859		,571	,731		,762	,647	,178
>60	w			,043	-,253			,326	,157
				,862	,295			,173	,626
	m			,011	,741			,245	,607
				,977	,022			,525	,278
Patient*innen		,025	,170	,098	,145	-,254	-,065	,008	,422
		,881	,061	,087	,009	,109	,687	,885	,001
	w	-,171	,239	,063	,205	-,356	-,096	,099	,373
		,458	,085	,442	,010	,104	,672	,233	<,001
	m	,068	,089	,167	,100	-,148	,224	-,065	,460
		,795	,467	,036	,204	,546	,357	,432	<,001
<20	w								
	m			-,612	-,612			-,865	
				,581	,581			,334	
20-40	w	-,192	-,085	,071	,146	-,402	-,034	-,010	,027
		,417	,691	,559	,223	,071	,883	,934	,858
	m	,561	,011	,037	,106	-,444	-,206	,347	,052
		,058	,958	,789	,437	,111	,481	,012	,755
40-60	w		-,031	,117	-,068			,117	,199
			,892	,354	,582			,359	,161
	m	-,905	,093	,063	-,017	-,905	,059	,067	,078
		,095	,606	,595	,885	,095	,941	,584	,560
>60	w		,642	,614	,498			,033	,021
			,120	,019	,059			,919	,951
	m		-,528	,140	,059			-,118	,101
			,116	,496	,774			,593	,690

Tabelle 4: Alterseffekt - Pearson-Korrelation und 2-seitige Signifikanz für Bipolar 1 und Bipolar 2

r – Korrelation		IL-2	IL-4	IL-6	hsCRP	TNF- α	TNF- β	α 1-AT	Kyn/Trp
p - Signifikanz		(pg/ml)	(pg/ml)	(pg/ml)	(mg/L)	(pg/ml)	(pg/ml)	(g/l)	- ratio
Bipolar 1	w	-,222	,304	,212	,129	-,418	-,133	,108	,311
	m	,348	,081	,036	,195	,059	,565	,297	,008
<20	w	,115	,086	,141	,097	-,129	,180	,144	,466
	m	,671	,570	,151	,322	,609	,475	,161	<,001
20-40	w	-,268	-,462	,154	,148	-,501	-,081	-,014	,156
	m	,266	,072	,317	,331	,024	,734	,927	,411
40-60	w	,561	,038	,168	,121	-,444	-,206	,279	-,275
	m	,058	,896	,334	,490	,111	,481	,115	,204
>60	w		-,238	,172	-,125			,164	,131
	m	-,959	,433	,258	,402	-,959	,059	,287	,461
<20	w	,184	,235	,976	,796	,184	,962	,933	,621
	m		,924	,029	,562			,148	,597
Bipolar 2	w		,025	,951	,147			,813	,157
	m		-,816	-,125	,058			,076	,050
<20	w		,007	,622	,820			,787	,859
	m		,004	-,051	,346			,101	,515
20-40	w		,987	,715	,010			,478	,001
	m		,119	,208	,105			-,132	,452
40-60	w		,588	,134	,440			,356	,006
	m								
>60	w								
	m								
20-40	w		,660	,062	,201			,042	-,242
	m		,075	,765	,324			,838	,366
40-60	w		-,057	-,089	,084			,587	,377
	m		,876	,708	,717			,008	,166
>60	w		,423	-,074	,021			,012	,337
	m		,256	,757	,926			,962	,186
<20	w		-,276	,119	,014			,253	,085
	m		,412	,580	,945			,245	,754
20-40	w			,839	,621			,849	-,476
	m			,018	,137			,016	,524
40-60	w			,261	,103			-,046	,993
	m			,532	,808			,915	,076

Der Beantwortung der Forschungsfrage 3 bedarf es einer Analyse der Korrelationen zwischen der Erkrankungsdauer und den inflammatorischen Markern. Die entsprechenden Ergebnisse sind in der Tabelle 5 dargestellt. Ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration der Entzündungsmarker und der Gesamtdauer der Erkrankung konnte für die Kynurenin/Tryptophan-Ratio ($r = ,236$; $p < ,001$) nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation mit IL-6 ($r = ,124$; $p = ,035$) und mit hsCRP ($r = ,131$; $p = ,024$). In der Gruppe der Frauen ($r = ,221$; $p = ,025$) und der Männer ($r = ,258$; $p = ,007$) ergaben sich signifikante Zusammenhänge der Kyn/Trp-Ratio und der Erkrankungsdauer. Bei diagnosespezifischer Betrachtung fanden sich in der Gruppe der Männer über 60 Jahre mit Bipolar-1-Diagnose statistisch signifikante Korrelationen mit der Erkrankungsdauer für hsCRP ($r = ,276$; $p = ,006$) und für die Kynurenin/Tryptophan-Ratio ($r = ,337$; $p = ,003$). Für die Marker IL-2, IL-4, TNF- α , TNF- β und α 1-Antitrypsin zeigten sich keine Zusammenhänge.

Tabelle 5: Pearson-Korrelation und 2-seitige Signifikanz zwischen Krankheitsdauer und Entzündungsparametern nach Gruppe und Geschlecht

		IL-2 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	hsCRP (mg/L)	TNF- α (pg/ml)	TNF- β (pg/ml)	α 1-AT (g/l)	Kyn/Trp - ratio
Patient*innen		-,081	,093	,124	,131	-,223	-,059	,008	,236
		,629	,309	,035	,024	,160	,715	,897	<,001
	w	,109	,105	,105	,135	-,235	-,086	,093	,221
		,640	,455	,213	,102	,292	,705	,278	,025
	m	-,235	,089	,165*	,126	-,154	,382	-,063	,258
		,363	,468	,046	,125	,528	,106	,465	,007
Bipolar 1	w	,085	,169	,182	,091	-,276	-,114	,094	,223
		,722	,338	,082	,379	,226	,622	,379	,065
	m	-,221	,134	,303**	,276	-,143	,362	,193	,337
	,410	,382	,003	,006	,573	,140	,071	,003	
Bipolar 2	w		-,130	,063	,214			,100	,221
			,596	,663	,131			,493	,210
	m		,011	,084	-,072			-,115	,077
		,959	,560	,606			,437	,677	

3.3. Regressionen

Zur Beantwortung der Forschungsfragen 1-3 bedarf es zusätzlicher Berechnungen linearer Regressionen. Die Analyse der linearen Regressionsmodelle diente der Untersuchung des Einflusses des Alters bei V1 auf die untersuchten inflammatorischen Marker. Sämtliche in Kapitel 3.2. beschriebenen und in Tabelle 4 ersichtlichen signifikanten Korrelationen erwiesen sich ebenso bei den Berechnungen der Regressionen als statistisch signifikant (siehe Tabelle 7). Statistisch hochsignifikante Regressionen ($p < ,001$) ergaben sich für die Zusammenhänge zwischen dem Alter bei Studieneinstieg und IL-6 der Gesamtkontrollgruppe ($R^2 = ,091$), der weiblichen Kontrollgruppe ($R^2 = ,080$), der männlichen Kontrollgruppe ($R^2 = ,114$) und zwischen dem Alter bei V1 und der Kynurenin/Tryptophan-Ratio der Gesamtkontrollgruppe ($R^2 = ,136$), der weiblichen Kontrollgruppe ($R^2 = ,196$), der Gesamtpatient*innengruppe ($R^2 = ,178$), der Patientinnen ($R^2 = ,139$), der Patienten ($R^2 = ,211$) und der Patienten mit Bipolar-1-Diagnose ($R^2 = ,217$). Wie die Daten in Tabelle 7 und die Abbildungen 8-10 aufzeigen, ergaben sich hinsichtlich Regression statistische Modelle mit hoher Erklärungsleistung ($R^2 > ,5$) für die Zusammenhänge zwischen dem Alter bei V1 und IL-4 der Kontrollgruppe ($R^2 = ,721$; $p = ,012$), der Patientinnen über 60 Jahre mit Bipolar-1-Diagnose ($R^2 = ,854$; $p = ,025$), der Patienten über 60 Jahre mit Bipolar-1-Diagnose ($R^2 = ,666$; $p = ,007$), für den Zusammenhang von Alter bei V1 und IL-6 der Patientinnen über 60 Jahre mit Bipolar-2-Diagnose ($R^2 = ,703$; $p = ,018$), für den Zusammenhang von Alter bei Studieneintritt und hsCRP der Kontrollpersonen über 60 Jahre ($R^2 = ,549$; $p = ,022$) und für den Zusammenhang zwischen Alter bei V1 und $\alpha 1$ -Antitrypsin der Patientinnen über 60 Jahren mit Bipolar-2-Diagnose ($R^2 = ,721$; $p = ,016$). Modelle mit begrenzter Erklärungskraft ($R^2 = 0,1-0,5$) waren zudem zwischen dem Studieneinstiegsalter und IL-2 der Kontrollgruppe ($R^2 = ,336$; $p = ,012$), zwischen Alter bei V1 und IL-6 der Patientinnen über 60 Jahren ($R^2 = ,377$; $p = ,019$), zwischen Alter bei V1 und hsCRP der weiblichen Patientinnen mit Bipolar-2-Störung ($R^2 = ,120$; $p = ,010$), zwischen dem Alter und TNF- α der Patientinnen zwischen 20 und 40 Jahren mit Bipolar-1-Diagnose ($R^2 = ,251$; $p = ,024$), zwischen dem Alter und $\alpha 1$ -AT der Patienten zwischen 20 und 40 Jahren ($R^2 = ,120$; $p = ,012$) und der Patienten zwischen 20 und 40 Jahren mit Bipolar-2-Störung ($R^2 = ,344$; $p = ,008$) sowie zwischen dem Alter bei V1 und der Kynurenin/Tryptophan-Ratio der Patientinnen mit Bipolar-2-Diagnose ($R^2 = ,265$; $p = ,001$) und der Patienten mit Bipolar-2-Störung ($R^2 = ,204$; $p = ,006$) zu beobachten. Für die

verbliebenen in Kapitel 3.2 erwähnten signifikanten Korrelationen, ergaben sich zwar statistisch signifikante Regressionen, jedoch mit sehr niedriger Erklärungskraft ($R^2 < 0,1$).

Die Analyse der Regressionsmodelle der Erkrankungsdauer und den untersuchten Entzündungsmarkern ergab statistisch signifikante Modelle für sämtliche in Kapitel 3.2. mit signifikanter Korrelation beschriebenen Untergruppen des Studiensamples. Hochsignifikante Modelle ($p < ,001$) wurden für den Zusammenhang zwischen der Kynurenin/Tryptophan-Ratio und der Dauer der Erkrankung ($R^2 = ,056$) beobachtet (siehe Tabelle 6). Die Analyse nach Erkrankungsdauer ergab keine statistischen Modelle mit hoher Erklärungsleistung ($R^2 > ,5$). Ein Modell mit begrenzter Erklärungskraft ($R^2 = 0,1-0,5$) war zwischen der Erkrankungsdauer und der Kynurenin/Tryptophan-Ratio bei Patienten mit Bipolar-1-Diagnose zu beobachten (siehe Abbildung 11). Für die verbliebenen in Kapitel 4.2 erwähnten signifikanten Korrelationen zwischen Erkrankungsdauer und Entzündungsmarker, ergaben sich zwar statistisch signifikante Regressionen, jedoch mit sehr niedriger Erklärungskraft ($R^2 < 0,1$).

Tabelle 6: Regressionen der relevanten Korrelationen mit „Krankheitsdauer“ als unabhängige Variable

Abhängige Variable	Gruppe	Geschlecht	Altersgruppe	R^2	B	Std. Fehler	T	ANOVA/ Koeffizienten p-Wert
IL-6	PG			,015	,047	,022	2,121	,035
hsCRP	PG			,017	,038	,017	2,273	,024
Kyn/Trp - ratio	PG-BIP1	m		,076	,073	,026	2,813	,006
	PG		w	,049	,229	,101	2,279	,025
			m	,067	,270	,098	2,752	,007
			PG-BIP1	m	,113	,361	,117	3,075

Tabelle 7: Regressionen der relevanten Korrelationen mit „Alter bei VI“ als unabhängige Variable

Abhängige Variable	Gruppe	Geschlecht	Altersgruppe	R ²	B	Std. Fehler	T	ANOVA/ Koeffizienten p-Wert
IL-2	KG	w		,336	2,577	,905	2,846	,012
IL-4	KG	w		,721	,350	,082	4,257	,004
	PG-BIP1	w	>60	,854	7,426	1,772	4,190	,025
		m	>60	,666	-,406	,109	-3,737	,007
IL-6	KG			,091	,034	,007	5,002	<,001
		w		,080	,028	,008	3,598	<,001
		m		,114	,044	,012	3,571	<,001
	PG	m		,028	,039	,019	2,118	,036
		w	>60	,377	,260	,096	2,697	,019
	PG-BIP1	w		,045	,061	,029	2,126	,036
	PG-BIP2	w	>60	,703	,323	,094	3,443	,018
hsCRP	KG	m		,060	,043	,017	2,516	,013
			>60	,549	,945	,324	2,920	,022
	PG			,021	,038	,015	2,617	,009
		w		,042	,056	,021	2,605	,010
	PG-BIP2	w		,120	,087	,033	2,663	,010
TNF- α	PG-BIP1	w	20-40	,251	-,181	,074	-2,455	,024
α 1-AT	KG			,015	,002	,001	-1,974	,049
		w		,041	-,004	,002	-2,508	,013
	PG	m	20-40	,120	,186	,071	2,617	,012
	PG-BIP2	m	20-40	,344	,478	,160	2,987	,008
		w	>60	,721	,024	,007	3,592	,016
Kyn/Trp - ratio	KG			,136	,266	,054	4,876	<,001
		w		,196	,347	,072	4,818	<,001
	PG			,178	,426	,062	6,922	<,001
		w		,139	,394	,095	4,142	<,001
		m		,211	,449	,082	5,500	<,001
	PG-BIP1	w		,097	,322	,119	2,715	,008
		m		,217	,466	,100	4,648	<,001
	PG-BIP2	w		,265	,562	,158	3,554	,001
		m		,204	,434	,149	2,910	,006

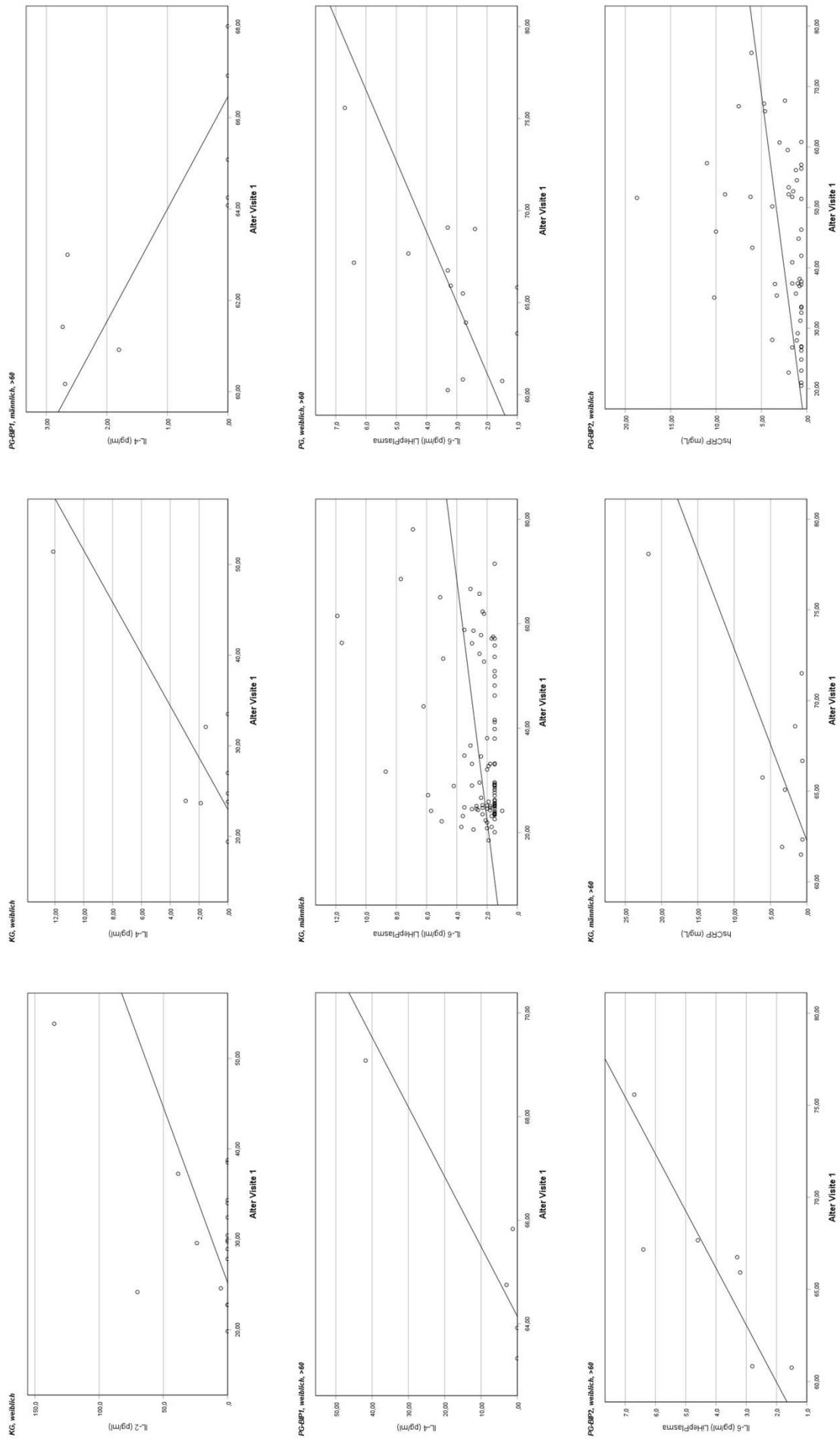


Abbildung 8: Scatterplots + lin. Regression: Marker-Alter bei V1

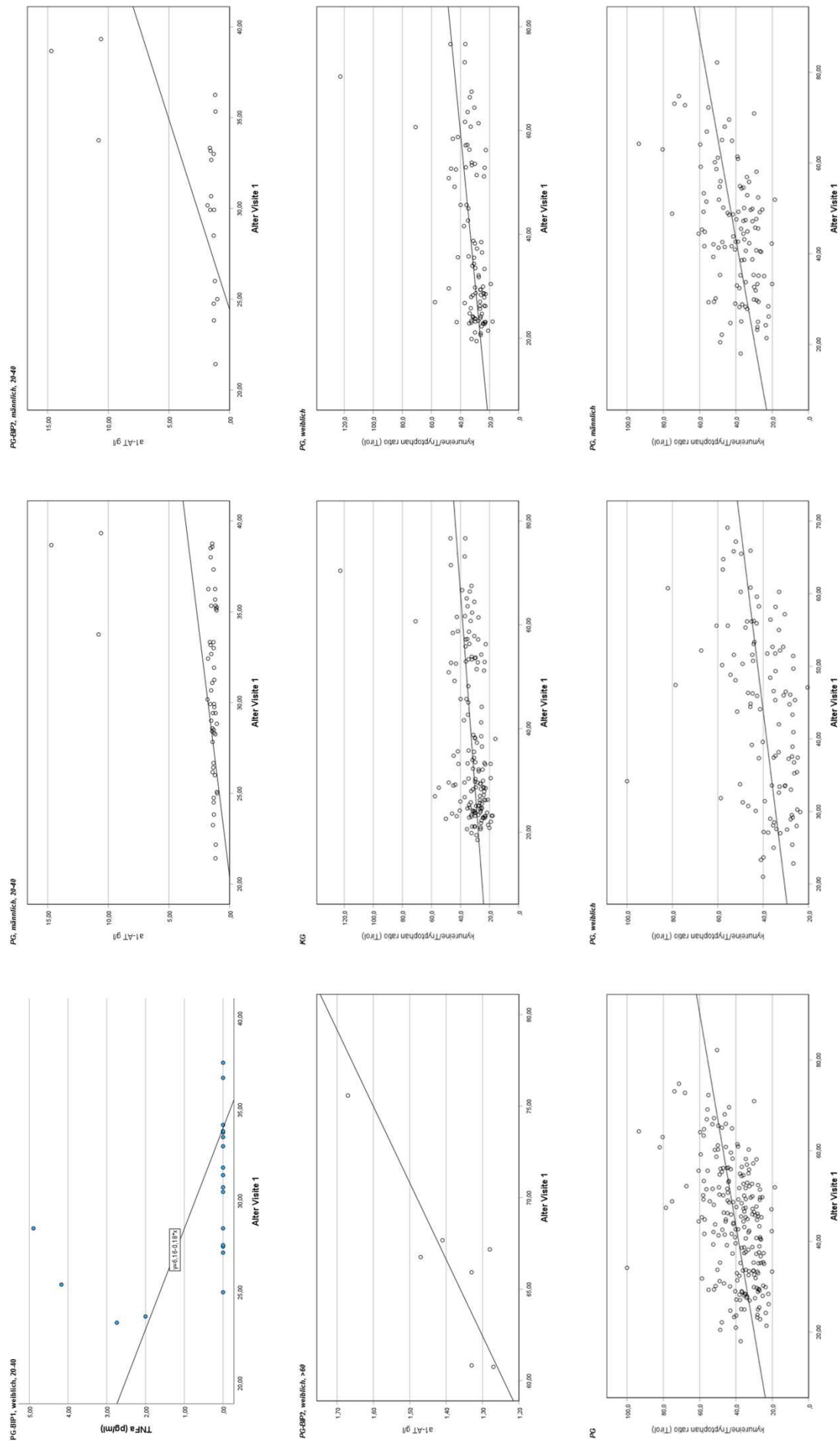


Abbildung 9: Scatterplots + lin. Regression: Marker-Alter bei V1

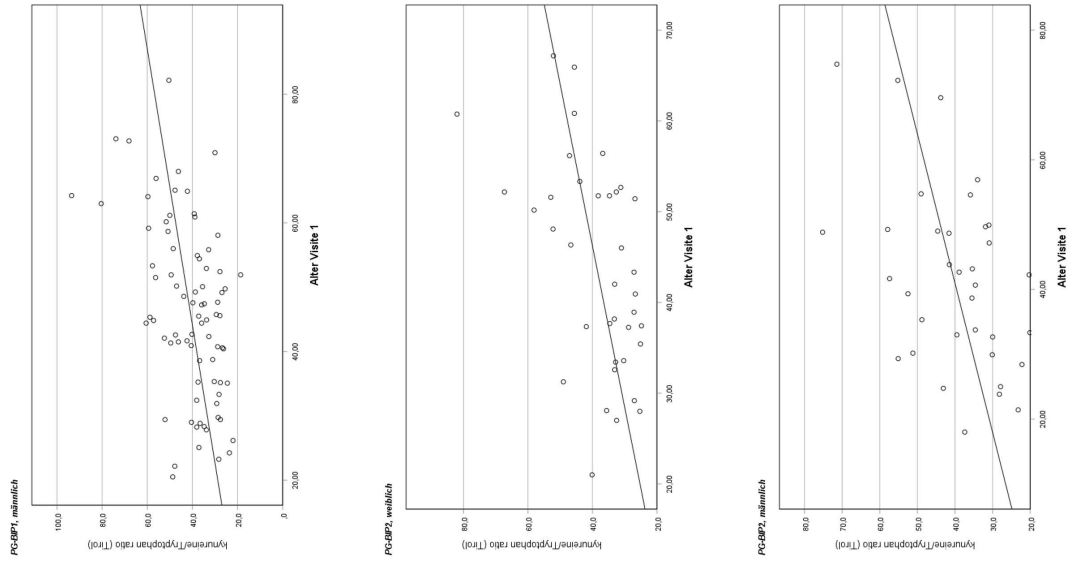


Abbildung 10: Scatterplots + lin. Regression: Marker-Alter bei V1

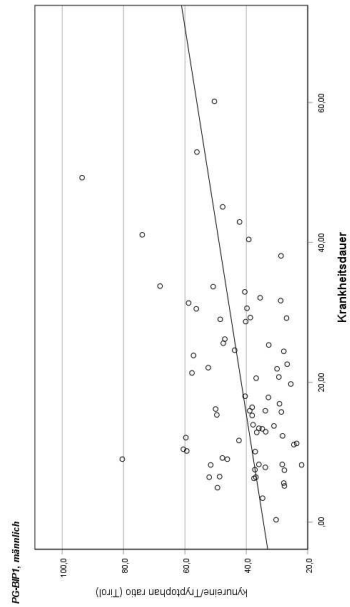


Abbildung 11: Scatterplot + lin. Regression: Kyn/Trp-ratio-Krankheitsdauer bei Patienten mit Bipolar-1-Diagnose

4. Diskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Analysen interpretiert, in den Kontext der bestehenden Literatur eingeordnet und kritisch reflektiert werden. Zur Beantwortung der Forschungsfragen zu sowohl geschlechtsspezifischer, altersspezifischer, diagnosespezifischer als auch auf Erkrankungsdauer bezogene Trends peripherer inflammatorischer Marker, werden die deskriptiven Ergebnisse betrachtet, gefolgt von einer detaillierten Diskussion der diversen Zusammenhänge um deren Bedeutung und deren Implikationen für bipolar affektive Störungen herauszuarbeiten.

4.1. Interpretation der deskriptiven Statistik

Die Gesamtstudienkohorte bestand aus 632 Studienteilnehmer*innen, wovon eine Mehrheit Frauen (n= 348; 55,06%) waren. Diese ungleiche Verteilung ist auf einen Geschlechtsbias zurückzuführen, da in der BIPLONG-Studie vergleichsweise sehr wenig Männer als Kontrollpersonen eingeschlossen wurden (in diesem Sample n=113; 17,88%). Gegensätzlich besteht dieses Verhältnis, wenn der Blick alleinig auf die Patient*innengruppe fällt, wovon eine minimale Mehrheit an Männern (n= 171; 50,89%) besteht. Hierfür kann erneut ein Bias in Form eines Selektionsbias bestehen, da sich das Patient*innenkollektiv aus Patient*innen der Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie zusammensetzt und sich womöglich mehr Männer als Studienteilnehmer qualifizieren. Die Geschlechtsverteilung in der Patient*innenkohorte überschneidet sich mit denen von (Weissman, Leaf et al. 1988, Grant, Stinson et al. 2005, Merikangas, Kathleen R., Akiskal et al. 2007, Diflorio, and Jones 2010, Mitchell, Slade et al. 2004), jedoch gegensätzlich zu den Verhältnissen von (Lyu, Zhao et al. 2023, Liu, Ng et al. 2025). Generell wird aber von einem Verhältnis der Geschlechter bei bipolar affektiven Störungen von 1:1 ausgegangen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde 2020). Die Tatsache, dass sich in dem Studiensample mehr Patienten als Patientinnen befunden haben, wird womöglich auch darauf zurückzuführen sein, dass sich bei Männern bereits in einem frühen Stadium eine Manie/Hypomanie zeigen kann, währenddessen sich bei Frauen zur selben Zeit eher depressive Symptomatiken äußern, was mit einer Diagnose der unipolaren affektiven Störung einhergeht (Dell'Osso, B., Cafaro et al. 2021). Die erhöhte Prävalenz des weiblichen Geschlechts zu Autoimmunerkrankungen

und dessen Ausschlusskriterium an der BIPLONG-Studie spielt in diese Verteilung ebenfalls hinein (Voskuhl 2011, Kronzer, Bridges et al. 2020).

Die an Fallzahlen am geringsten repräsentierte Gruppe war jene der <20 Jährigen, was dadurch erklärbar ist, dass sich eine Diagnose frühestens in der Adoleszenz stellen lässt und demnach erst wenige eine Diagnose erhalten haben und noch weniger an Studien teilnehmen (Merikangas, Kathleen R., Jin et al. 2011). Das geringere Interesse an Studien als Kontrollperson teilzunehmen, der fehlende Bedarf und die rechtlichen Rahmenbedingungen sorgen zudem für die geringeren Fallzahlen bei den Kontrollen <20 Jahren. Die größte Gruppe der Kontrollen war jene der 20-40 Jährigen (n= 206; 69,59%), was durch einen Selektionsbias durch die wissenschaftliche Nähe des Universitätsklinikums Graz an die Medizinische Universität Graz, sowie die Karl-Franzens-Universität Graz und die Einbindung der Studierenden in die Forschung zu erklären ist. Die größte Gruppe der Patient*innen war 40-60 Jahre alt (n= 152; 44,97%), da womöglich ein Großteil der Erkrankten zu diesem Zeitpunkt bereits eine Diagnose erhalten haben und sich aufgrund der Chronizität der Erkrankung die DALYs (disability-adjusted life years) reduzieren und zu mehr ambulanten/stationären Behandlungen und in dieser Folge zu Studienteilnahmen führten (Merikangas, Kathleen R., Jin et al. 2011).

In dem Studiensample waren die Patientinnen bei Studieneintritt (Alter bei V1) im Schnitt jünger, bereits länger erkrankt und wiesen generell einen früheren Krankheitsbeginn auf, was sich jedoch nur mit (McMahon, Stine et al. 1994) vergleichen lässt. Bei (Viguera, Baldessarini et al. 2001, Naguy 2017, Grigoriu-Serbanescu, Nöthen et al. 2005, Kennedy, Boydell et al. 2005) lässt sich das Gegenteil beobachten, bei welchem sich die Männer als die früher diagnostizierte Gruppe herauskristallisiert. Womöglich liegt dies an der Auswahl und dem Interesse der Studienteilnehmer, bzw. an der demografischen Verteilung des am Universitätsklinikum für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Graz behandelten Patient*innenkollektivs.

Innerhalb der Patient*innengruppe gab es mehr Bipolar-1-Diagnosen (n=219; 65,18%) als Bipolar-2-Diagnosen (n=117; 34,82%). Dies entspricht dem momentanen Konsens der epidemiologischen Häufigkeiten, wobei sich die Lebenszeitprävalenz für BIP1 auf 0,6% und jene für BIP2 auf 0,4% beläuft (Merikangas, Kathleen R., Jin et al. 2011). Die diagnosespezifische Verteilung lässt sich zudem mit (Merikangas, Kathleen R., Jin et al. 2011, Bobo, Na et al. 2018, Buoli, Cesana et al. 2019, Karanti, Bobeck et al. 2015, Vieta, Langosch et al. 2013) vergleichen.

In den Subgruppen BIP1 40-60 Jahren und über 60 Jahren, als auch in den Untergruppen BIP2 unter 20 Jahren und 40-60 Jahren bestand der größere Anteil aus Patienten, was sich womöglich dadurch erklären lässt, dass vorwiegend Männer eine Bipolar-1-Diagnose erhalten, da sich v.a. aufgrund der Wirkung des Testosterons manische Symptome äußern können. Frauen dominieren hierbei eher bei den Bipolar-2-Diagnosen, da die manische Komponente im Schnitt eher gering ausfällt und Frauen eher zu depressiven Symptomatiken neigen, als die Männer (Merikangas, Kathleen R., Jin et al. 2011, Lyu, Zhao et al. 2023, Sramek, Murphy et al. 2016). Patient*innen mit Bipolar-1-Diagnose wiesen in dem Studiensample früher Symptome auf und waren zum Zeitpunkt des Studieneintritts bereits länger erkrankt, als Patient*innen mit einer Bipolar-2-Diagnose. Das durchschnittliche, diagnosespezifische Onset lässt sich mit den Werten von (Merikangas, Kathleen R., Jin et al. 2011) (BIP1: $18,4 \pm 0,7$; BIP2: $20,0 \pm 0,6$) übereinstimmen.

4.2. Interpretation der Korrelationen und Regressionen

Die Ergebnisse der vorliegenden Analysen zeigten für die Kontrollen insbesondere für den Entzündungsmarker Interleukin-6 (IL-6) sowie für das Verhältnis von Kynurenin zu Tryptophan (Kyn/Trp-Ratio) signifikante altersabhängige Veränderungen. Darüber hinaus wurde ein inverser Zusammenhang mit Alpha-1-Antitrypsin (α 1-AT) festgestellt. Diese Beobachtungen sind vor dem Hintergrund der Theorie des Inflamm-Aging, der altersassoziierten Zunahme niedriggradiger chronischer Entzündung, einzuordnen. Demnach wird angenommen, dass inflammatorische Marker wie IL-6 im Alter auch bei gesunden Individuen ansteigen. Frühere Studien (Kim, Chae et al. 2012) vermuteten eine stärkere Ausprägung dieses Phänomens bei Frauen, was sich im vorliegenden Sample jedoch nicht bestätigen ließ. Im Gegenteil zeigte sich für das männliche Geschlecht eine höhere Korrelation zwischen IL-6 und dem Alter. Die Kynurenin/Tryptophan-Ratio wird in aktuellen Studien mit dem Altern assoziiert, da es immunmetabolische Veränderungen abbildet, die mit chronischer Inflammation und altersbedingten Erkrankungen in Verbindung stehen (Solvang, Hodge et al. 2022, Bakker, Choe et al. 2024). Diese Ergebnisse konnten innerhalb der Kontrollgruppe bestätigt werden. α 1-AT, als Akut-Phase-Protein wirkend, zeigt typischerweise Anstiege während akuter Entzündungsprozesse (Sanders, Ponte et al. 2018), jedoch weist der Marker im Fall unseres Kontroll-Samples einen negativen Zusammenhang auf. Diese inverse Beziehung könnte ein

Hinweis auf ein kompensatorisches Regulationsmuster im Rahmen chronischer Entzündungszustände wie dem Inflamm-Aging sein (Puiu, Maria P Remes et al. 2023).

Besonders auffällig war in der Kontrollgruppe die geschlechtsspezifische Differenzierung: Frauen wiesen signifikant positive Korrelationen zwischen Alter und inflammatorischen Markern wie IL-2, IL-4, IL-6 sowie der Kynurenin/Tryptophan-Ratio und eine signifikant negative Korrelation für α 1-AT auf. Diese Beobachtung lässt sich teilweise durch hormonelle Einflüsse, wie in Kapitel 1.2 dargelegt, erklären. Darüber hinaus berichten zahlreiche Studien über höhere Entzündungslevel bei Frauen (Sramek, Murphy et al. 2016, Oertelt-Prigione 2012, Quintero, Amador-Patarroyo et al. 2012, Yang, Kozloski 2011, Rainville, Hodes 2019). Bei Männern hingegen zeigten sich signifikante Korrelationen lediglich für IL-6 und hsCRP. Besonders hervorzuheben ist, dass innerhalb der männlichen Kontrollgruppe ausschließlich Männer über 60 Jahre einen signifikanten Alterseffekt bei hsCRP zeigten, was auf altersassoziierte Komorbiditäten wie metabolisches Syndrom oder kardiovaskuläre Erkrankungen zurückgeführt werden könnte (Seven, Husemoen et al. 2015).

In der Patient*innenkohorte waren insgesamt weniger signifikante Zusammenhänge zwischen Alter und den inflammatorischen Markern nachweisbar. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der medikamentösen Behandlung bipolar affektiver Störungen, beispielsweise mit Lithium, das bekanntermaßen antiinflammatorische Wirkungen zeigt (Queissner, R., Lenger et al. 2021). Dennoch konnten signifikante Korrelationen für hsCRP und die Kynurenin/Tryptophan-Ratio festgestellt werden. Hierbei bestätigen die in unserem Studiensample beobachteten Alterseffekte der Kontrollgruppe und der Patient*innengruppe für die Kynurenin/Tryptophan-Ratio die momentane wissenschaftliche Ansicht des Anstiegs im Alter (Solvang, Hodge et al. 2022, Bakker, Choe et al. 2024). Für IL-6 zeigte sich, analog zur Kontrollgruppe, nur bei Männern über 60 ein signifikanter Zusammenhang, welcher wiederum durch altersbedingte Komorbiditäten wie dem metabolischen Syndrom und einen generell erhöhten kardiovaskulären Risiko beeinflusst sein könnten. Bei den Patient*innen wird ein starker Zusammenhang zwischen hsCRP und dem Alter bei Studieneintritt beobachtet, sowie geschlechtsspezifisch für das weibliche Geschlecht. Mit diesen Ergebnissen können die Assoziationen aus Arbeiten wie (Milan-Mattos, Anibal et al. 2019) bezüglich des Inflammaging und dem Anstieg von v.a. IL-6 und CRP zumindest teilweise bestärkt werden. Die Unterschiede zwischen den Kontrollen und den Patient*innen bestätigt zudem Ansätze über geschlechtsspezifische Unterschiede im Verhalten von

inflammatorischen Marker bei bipolar affektiver Störung und bei gesunden Patient*innen (Queissner, Robert, Pilz et al. 2018, Lu, Rao et al. 2019). Beobachtet wurde ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang von α 1-AT und den Patienten zwischen 20 und 40 Jahren. Der beobachtete umgekehrte Zusammenhang bei den Kontrollpersonen ist ein Hinweis auf eine potenziell unterschiedliche Pathophysiologie bei einer Diagnose mit bipolar affektiver Störung.

Bei differenzierter Betrachtung der Subtypen der bipolaren Störung zeigten sich weitere relevante Zusammenhänge. Für die Bipolar-1-Patient*innen bestätigt sich erneut der Alterseffekt der Kynurenin/Tryptophan-Ratio. Der Alterseffekt für die BIP1-Kohorte bei IL-6 weist geschlechtsspezifische Unterschiede auf, wobei der Effekt nur bei Frauen beobachtet wird, nicht aber bei den Männern. Zusätzlich zeigte sich bei Bipolar-I-Patientinnen über 60 ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und IL-4. Interessanterweise ergaben sich bei dieser kleinen Subgruppe (n=28) gegensätzliche Verläufe je nach Geschlecht: Während IL-4 bei Frauen mit dem Alter über 60 Jahre weiter anstieg, nahm es bei Männern über 60 Jahre ab. Somit nahm die beobachtete, protektive Wirkung von IL-4 im Alter (v.a. bzgl. Zellseneszenz) (Zhou, Yao et al. 2024) v.a. für die Männer über 60 mit Bipolar-1-Diagnose ab. Der negative Alterseffekt für Bipolar-1-Patientinnen zwischen 20 und 40 Jahren im Bezug auf TNF- α könnte wiederum auf die medikamentöse Therapie und den damit verbundenen Rückgang proinflammatorischer Marker zurückzuführen sein (Uyanik, Tuglu et al. 2015).

Für die Bipolar-2-Kohorte bestätigte sich der Alterseffekt der Kynurenin/Tryptophan-Ratio erneut geschlechtsübergreifend. In dieser Gruppe war ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und hsCRP ausschließlich bei Frauen nachweisbar. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Alter und IL-6 beobachtet – mit Ausnahme von Patientinnen über 60 Jahren. Für dieselbe Altersgruppe zeigte sich zudem ein signifikanter Zusammenhang mit α 1-AT. Somit zeigte sich der Alterseffekt bei den Patientinnen nur für jene über 60 Jahre mit Bipolar-2-Diagnose. Darüber hinaus ergab sich für männliche Patienten mit Bipolar-II-Diagnose zwischen 20 und 40 Jahren ein signifikanter Alterseffekt für α 1-AT, der maßgeblich zum altersabhängigen Anstieg der männlichen Patientenkohorte beitrug.

Bei der Betrachtung der Erkrankungsdauer als unabhängigen Prädiktor zeigten sich erneut signifikante Korrelationen mit der Kynurenin/Tryptophan-Ratio, sowohl bei Frauen als auch

bei Männern, hier insbesondere bei jenen mit Bipolar-1-Diagnose. Deutlich zeigte sich auch der Zusammenhang von Erkrankungsdauer und IL-6 sowie CRP (hier v.a. bei der Bipolar-1-Kohorte). Der Anstieg der beiden Marker im Alter wie in (Milan-Mattos, Anibal et al. 2019) beschrieben, lässt sich in dem Studiensample somit auch für die Dauer der Erkrankung bestätigen. Bemerkenswert ist dabei, dass Männer häufiger signifikante Zusammenhänge zeigten, was geschlechts- und diagnosespezifische Differenzen in der inflammatorischen Antwort nahelegen.

Die Regressionsanalysen lieferten robuste Modelle insbesondere für IL-2, IL-4 und die Kynurenin/Tryptophan-Ratio bei gesunden Frauen sowie für IL-6 und hsCRP bei gesunden Männern. Innerhalb der Patient*innengruppe konnten lineare Modelle zur Beschreibung der altersabhängigen Entwicklung der Kynurenin/Tryptophan-Ratio für beide Geschlechter erstellt werden. Diese Modelle waren konsistent innerhalb der Bipolar-1- und Bipolar-2-Diagnosegruppen und bestätigen somit die zuvor beschriebenen Assoziationen. Für die Gruppe der 20-40-jährigen Bipolar-2-Patienten ergibt die Regression ein stabiles Modell für den Alterseffekt des α 1-AT und bestätigt hierfür die Unterschiede zwischen Bipolar-1 und Bipolar-2-Patienten. Diese diagnosespezifischen Beobachtungen konnten gleichermaßen für Frauen über 60 Jahre beschrieben werden, wobei ebenfalls ein vermehrter Zusammenhang bei Bipolar-2-Diagnose gefunden wurde. Der negative Alterseffekt für TNF- α bei Frauen mit Bipolar-1-Diagnose ergab ein starkes lineares Regressionsmodell, was auf die Wirksamkeit medikamentöser Therapien hindeuten könnte. Auch kann dies für die geschlechtsspezifisch-gegensätzlichen Altersveränderungen der IL-4-Level bei Bipolar-1-Störung beobachtet werden, wobei die Patientinnen positive und die Patienten negative Entwicklungsmodelle im Alter zeigten. Für die Frauen mit Bipolar-2-Diagnose konnte der Zusammenhang mit dem Alter für CRP, als auch für α 1-AT bei jenen Frauen über 60 Jahre in einem linearen Modell beschrieben werden.

Die Betrachtung der Erkrankungsdauer mittels Regression ergab ein statistisch starkes lineares Modell für die Patienten mit Bipolar-1-Störung und der Kynurenin/Tryptophan-Ratio. Die Kyn/Trp-Ratio zeigt somit durch einen Großteil der Subgruppierungen einen positiven Alterseffekt und einen positiven Trend nach Erkrankungsdauer.

4.3. Gesamtinterpretation und Beantwortung der Forschungsfragen

Ziel dieser Studie war es geschlechts-, alters-, und diagnosespezifische sowie krankheitsverlaufsbezogene Zusammenhänge in der Expression peripherer inflammatorischer Marker bei Patient*innen mit bipolar affektiver Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu untersuchen, wobei zentrale Erkenntnisse in einer gut charakterisierten Kohorte gewonnen werden konnten. Die Ergebnisse zeigen ein differenziertes Bild, hierbei ergänzen als auch widersprechen die Befunde bestehende wissenschaftliche Erkenntnisse zu immunologischen Veränderungen bei bipolar affektiven Störungen und tragen zur differenzierten Betrachtung inflammatorischer Prozesse unter Berücksichtigung soziodemografischer und klinischer Einflussfaktoren bei.

1. Forschungsfrage: Altersspezifische Veränderungen inflammatorischer Marker:

Die gewonnenen Ergebnisse zeigten deutliche altersassoziierte Veränderungen inflammatorischer Parameter sowohl innerhalb der Kontrollgruppe, als auch in der Patient*innengruppe. Bei Betrachtung der gesunden Proband*innen konnte insbesondere der alterungsabhängige Anstieg von IL-6, sowie der Kynurenin/Tryptophan-Ratio in Übereinstimmung mit der Theorie des „Inflamm-Aging“ bestätigt werden (Solvang, Hodge et al. 2022, Bakker, Choe et al. 2024). Diese altersabhängigen Veränderungen zeigten sich bei Männern stärker für IL-6 und hsCRP, während bei Frauen zusätzlich IL-2 und IL-4 signifikante Zusammenhänge aufwiesen.

In der Patient*innengruppe fielen hingegen die altersspezifischen Zusammenhänge insgesamt schwächer aus, was unter Umständen auf antiinflammatorische Effekte der medikamentösen Therapie, insbesondere Lithium, zurückzuführen ist (Queissner, R., Lenger et al. 2021). Dennoch konnten signifikante Alterseffekte insbesondere für hsCRP und die Kynurenin/Tryptophan-Ratio auch innerhalb der Patient*innenkohorte gefunden werden. Diese Ergebnisse betätigen zumindest teilweise die Hypothese H1 (siehe Kapitel 1.6.). Bei diagnosespezifischer Betrachtung zeigten sich für die Bipolar-1-Kohorte stärkere Alterseffekte, insbesondere für IL-6 (bei den Patientinnen), Kyn/Trp-Ratio, sowie IL-4 (im Alter geschlechtsspezifisch divergierend), während bei den Patient*innen mit Bipolar-2-Diagnose v.a. die hsCRP, die Kynurenin/Tryptophan-Ratio, sowie zu Teilen der α 1-AT-Spiegel im Alter anstiegen. Insgesamt lässt sich die Annahme altersabhängiger

Veränderungen inflammatorischer Marker bestätigen, wenngleich mit deutlichen Unterschieden in der Ausprägung zwischen Erkrankten und Gesunden.

2. Forschungsfrage: Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Analyse nach Geschlechtern legte bedeutsame Unterschiede in der Konzentration und der Altersabhängigkeit einzelner inflammatorischer Marker offen. Bei den gesunden Probandinnen konnten durchgängig höhere Korrelationen für IL-2, IL-4, IL-6 sowie die Kynurenin/Tryptophan-Ratio errechnet werden, während bei Männern insbesondere IL-6 und hsCRP signifikant mit dem Alter korrelierten. Jene Ergebnisse stehen im Einklang mit bestehenden Studien, die höhere inflammatorische Aktivität bei Frauen postulierten (Oertelt-Prigione 2012, Quintero, Amador-Patarroyo et al. 2012, Yang, Kozloski 2011, Rainville, Hodes 2019, Sramek, Murphy et al. 2016).

Auch in der Patient*innengruppe bestätigte sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied, wenngleich differenzierter: Frauen mit bipolarer Störung zeigten altersabhängige Anstiege bei hsCRP, IL-6 (für Bipolar-1) sowie α 1-AT (für Bipolar-2 >60 Jahre), während bei männlichen Patienten v.a. IL-6 (für >60 Jahre) und α 1-AT (für 20-40 Jährige) signifikante Zusammenhänge aufwiesen. Jene geschlechtsspezifischen Beobachtungen konnten zudem mittels linearer Regressionsmodelle gestützt werden. Somit kann die Hypothese H2 weitestgehend bestätigt werden, wobei mittels des vorliegenden Studiensamples vorwiegend bei gesunden Frauen ein ausgeprägter Zusammenhang zwischen Alter und inflammatorischen Markern beobachtet werden konnte.

- Forschungsfrage 3: Einfluss der Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer offenbarte innerhalb der Patient*innengruppe signifikante Zusammenhänge mit mehreren inflammatorischen Markern. Besonders deutlich war der positive Zusammenhang zwischen der Kynurenin/Tryptophan-Ratio und der Krankheitsdauer, welcher sich geschlechts- und diagnosespezifisch über alle Subgruppen hinweg nachweisen ließ. Darüber hinaus konnte auch für IL-6 und CRP ein signifikanter Anstieg mit längerer Erkrankungsdauer nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse korrespondieren mit Erkenntnissen zum chronisch-inflammatorischen Zustand bei langjährigem Verlauf bipolarer Störungen (Muneer 2015).

4.4. Limitationen und Kritische Reflexion zu Inhalt und Methode

Trotz umfangreicher Datenerhebung und Analyse müssen die präsentierten Ergebnisse mit Einbeziehung einiger Limitationen betrachtet werden. Einerseits ist die Größe der Stichprobe ein limitierender Faktor, welcher die statistische Signifikanz einiger Berechnungen positiv und negativ verzerrt. Datensätze mit größeren n-Zahlen sowohl in der Patient*innenkohorte, als auch in der Kontrollgruppe würden hier prognosestabilere Ergebnisse liefern. Zudem ist auf einen Selektionsbias im Rekrutierungsprozess hinzuweisen, auf welchen sich die Zusammensetzung der Stichprobe zurückführen lässt und die ungleiche Geschlechterverteilung der Kontrollen und Patient*innen begründet.

Zudem wurde diese Arbeit als eine Querschnittsstudie gestaltet, wodurch sich alleinig die Zustände bei V1, also dem Termin des Studieneintritts, abbilden und deren Zusammenhänge berechnet wurden. Kausale Zusammenhänge, Langzeitverläufe, Fluktuationen im Zeitverlauf und der Faktor Individualität lassen sich mit den Ergebnissen nicht ziehen.

Die pharmakologische Behandlung als Einflussfaktor auf die untersuchten inflammatorischen Marker, wurde nicht mit besonderem Augenmerk rausgerechnet, was v.a. die Berechnungen für die Patient*innengruppe falsch negativ ausfallen lassen hat können.

Obwohl die untersuchten inflammatorischen Marker in der Literatur als relevante inflammatorische Marker gesehen werden, bildet das untersuchte Panel lediglich Ausschnitte eines komplexen immunologischen Netzwerks ab. Zelluläre, epigenetische und hormonelle Marker wurden bei den Berechnungen nicht berücksichtigt, trotz deren ausgeprägter Wirkung im Kontext geschlechtsspezifischer Unterschiede.

Auch die theoretische Einordnung der Ergebnisse ist kritisch zu betrachten. In der Theorie lassen sich die gefundenen Zusammenhänge zu dem „Inflamm-Aging“ sowie zu geschlechtsspezifischen Unterschieden zuordnen, dennoch bleibt die Relevanz für den klinischen Alltag und für konkrete Behandlungsansätze fraglich. Die Rolle der untersuchten inflammatorischen Marker bei der Ätiopathogenese bipolar affektiver Störungen bleibt komplex und beruht auf vielen Faktoren. Eine eindeutige Aussage über Einfluss, Ursache und Wirkung bleibt weiterhin schwierig.

Ein weiterer zu kritisierender Aspekt der Methodik betrifft die statistische Methodik. Die vorliegenden Analysen basieren ausschließlich auf Korrelations- und Regressionsberechnungen, wodurch zwar Zusammenhänge zwischen Variablen und dem

Alter aufgezeigt werden können, nicht jedoch kausale Zusammenhänge zwischen jenen. Gruppenvergleichende Verfahren wie MANCOVA oder Mixed-Model-Analysen, die eine differenzierter Abbildung der potentiellen Interaktionen zwischen Diagnosegruppen, Geschlecht und Alter ermöglichen würden, wurden nicht durchgeführt. Dadurch bleiben Interpretationen gruppenspezifischer Unterschiede eingeschränkt möglich.

4.5. Implikationen für Theorie und Praxis

Die Ergebnisse stützen die Theorie des Inflamm-Aging in Gesunden, insbesondere durch Anstiege von IL-6 und der Kynurenin/Tryptophan-Ratio. Modelle behandlungs- und krankheitsspezifischer Einflussfaktoren werden durch die Tatsache bestätigt, dass Patient*innen mit bipolar affektiver Störung einen geringer ausgeprägten Alterseffekt aufweisen, was für eine modulierte inflammatorische Antworten unter medikamentöser Therapie spricht.

Geschlechtsspezifische Betrachtungen bestätigten das differenzierte Verhalten der Marker zwischen den Geschlechtern und den Altersgruppen. Die signifikanten Zusammenhänge fielen hierbei vermehrt für das weibliche Geschlecht, und hier speziell für die gesunden Frauen auf. Hormonelle Einflüsse können hierdurch zumindest in Ansätzen bestätigt werden.

Die beobachteten diagnosespezifischen Immunmodelle bei Bipolar-1 und Bipolar-2 deuten auf unterschiedliche pathophysiologische Vorgänge hin.

Die positiven Zusammenhänge zwischen der Erkrankungsdauer und der Kynurenin/Tryptophan-Ratio, dem CRP und dem IL-6 stützen die Annahme einer progressiven inflammatorischen Entwicklung über den Krankheitsverlauf hinweg. Dies deutet auf eine kumulative immunologische Belastungen bei chronischen Erkrankungen hin. Die geschlechts- und diagnosespezifischen Unterschiede im inflammatorischen Verhalten legen nahe, dass Therapien individuell angepasst werden sollten. Inflammatorische Marker wie IL-6, hsCRP oder die Kynurenin/Tryptophan-Ratio könnten womöglich einen ergänzenden Parameter zur Verlaufsbeurteilung bipolar affektiver Störungen darstellen.

Sämtliche beobachteten Zusammenhänge sollten im Hinblick auf einen möglichen Publikationsbias interpretiert werden. In den letzten Jahren wurde eine zunehmende Zahl wissenschaftlicher Arbeiten mit scheinbar signifikanten Ergebnissen zu Biomarkern bei bipolaren affektiven Störungen veröffentlicht, was auf eine selektive Publikation positiver Befunde hinweisen könnte (Carvalho, Köhler et al. 2016).

4.6. Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Die vorliegenden Ergebnisse beleuchten die alters-, geschlechts-, sowie diagnosespezifischen Fragestellungen zu den Unterschieden in der Expression peripherer inflammatorischer Marker bei bipolar affektiver Störung und bilden sowohl bestärkende, als auch entkräftende Argumente zu dem aktuell vorherrschenden Konsens. Dennoch bleiben einige weiterführende Fragen offen, welche im Rahmen zukünftiger Studien und Arbeiten weitergehend untersucht werden sollten.

Die bereits erwähnte Limitierung des Stichprobenaufbaus impliziert die Replikation der Berechnungen in einem größeren, repräsentativeren Sample, wobei auch bei der Rekrutierung auf gleichmäßige Gruppenbildung geachtet werden sollte.

Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, die Berechnungen in logitudinaler Form durchzuführen um Verläufe besser darstellen zu können. Alleinig auf solchem Wege lassen sich dynamische Prozesse, Fluktuationen, Remissionen oder der Einfluss medikamentöser Therapien genauer beurteilen.

Alters-, geschlecht-, diagnose- und erkrankungsverlaufspezifische Trends inflammatorischer Marker gilt es zudem unter Herausrechnung von medikamentösen Einflüssen durchzuführen.

Einflussfaktoren des alltäglichen Lebens wie psychosoziale Stressoren, Schlafverhalten, körperliche Aktivität und die Ernährungsgewohnheiten sind aktuell vermindert Teil der psychiatrisch-psychologischen Forschung und wären auch vor dem Hintergrund der bipolar affektiven Störungen von Relevanz.

Die dargelegten Unterschiede zwischen Bipolar-1-Erkrankten und Bipolar-2-Erkrankten, sowie deren geschlechts- und altersspezifischen Verhältnisse suggerieren weiterer Erforschung der Ätiopathogenese jener Subtypen um eine diagnospezifische Therapie in Zukunft anbieten zu können.

Die Geschlechtunterschiede in der Expression inflammatorischer Marker gilt es mit vermehrtem Einbezug hormoneller Einflüsse und der hormonellen Level im Verlauf des Lebens zu untersuchen.

5. Konklusion

Diese Studie konnte aufzeigen, dass altersbedingte Erhöhungen gewisser Entzündungsmarker, nach dem Konzept des Inflamm-Aging, besonders bei gesunden Personen (v.a. IL-6, Kynurenin/Tryptophan-Ratio) beobachtet werden kann, während Patient*innen mit bipolar affektiver Störung abgeschwächte Alterseffekte (hier v.a. hsCRP, Kynurenin/Tryptophan-Ratio) aufweisen, was möglicherweise auf die pharmakologische Therapie mit dessen anti-inflammatorischer Wirkung zurückzuführen ist.

Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten beobachtet werden, wobei Frauen insbesondere in der gesunden Kohorte einen ausgeprägteren altersbedingten Anstieg mehrerer Zytokine aufweisen (weibliche Kontrollen: IL-2, IL-4, IL-6, Kyn/Trp-Ratio; weibliche Patientinnen: hsCRP, IL-6). Das männliche Geschlecht zeigt einen geringeren Alterseffekt sowohl in der psychisch-unauffälligen Kontrollgruppe (IL-6, hsCRP) als auch in der Patientenkohorte (IL-6, α 1-AT) auf.

Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen der Diagnosedauer und der Entzündungsaktivität beobachtet werden (Kyn/Trp-ratio, IL-6, hsCRP), was auf eine progressive Aktivierung der Entzündungswege bei chronischem Krankheitsverlauf hindeutet.

Zusammengenommen stützen unsere Ergebnisse die Inflamm-Aging-Hypothese, vor allem bei gesunden Personen, und weisen auf diagnose- und geschlechtsspezifische Modulationen der Entzündungsreaktionen bei bipolar affektiver Störung hin. Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz individualisierter Ansätze, die das Geschlecht, das Alter und den Krankheitsverlauf berücksichtigen, wenn inflammatorische Mechanismen in die Diagnostik und die Entwicklung therapeutischer Strategien bei Patient*innen mit bipolar affektiver Störung integriert werden sollen.

ALBERT, P.R., 2015. Why is depression more prevalent in women? *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, **40**(4), pp. 219–221.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, Text Revision (DSM-5-TR). In: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, ed, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, Text Revision (DSM-5-TR)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, pp. all.

ANGST, J., 1966. *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver psychosen*. Berlin, Heidelberg: Springer.

ANGST, J., ADOLFSSON, R., BENAZZI, F., GAMMA, A., HANTOUCHE, E., MEYER, T.D., SKEPPAR, P., VIETA, E. and SCOTT, J., 2005. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *Journal of affective disorders*, **88**(2), pp. 217–233.

ARONICA, R., ENRICO, P., SQUARCINA, L., BRAMBILLA, P. and DELVECCHIO, G., 2022. Association between Diffusion Tensor Imaging, inflammation and immunological alterations in unipolar and bipolar depression: A review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **143**, pp. 104922.

BAKKER, L., CHOE, K., EUSSEN, S.J.P.M., RAMAKERS, I.H.G.B., VAN DEN HOVE, D.L.A., KENIS, G., RUTTEN, B.P.F., VERHEY, F.R.J. and KÖHLER, S., 2024. Relation of the kynurenine pathway with normal age: A systematic review. *Mechanisms of ageing and development*, **217**, pp. 111890.

BOBO, W.V., NA, P.J., GESKE, J.R., MCELROY, S.L., FRYE, M.A. and BIERNACKA, J.M., 2018. The relative influence of individual risk factors for attempted suicide in patients with bipolar I versus bipolar II disorder. *Journal of affective disorders*, **225**, pp. 489–494.

BOYMAN, O. and SPRENT, J., 2012. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature reviews.Immunology*, **12**(3), pp. 180–190.

BUOLI, M., CESANA, B.M., MAINA, G., CONCA, A., FAGIOLINI, A., STEARDO, L., ALTAMURA, A.C. and DELL'OSSO, B., 2019. Correlates of current rapid-cycling bipolar disorder: Results from the Italian multicentric RENDiBi study. *European Psychiatry*, **62**, pp. 82–89.

CARVALHO, A.F., KÖHLER, C.A., FERNANDES, B.S., QUEVEDO, J., MISKOWIAK, K.W., BRUNONI, A.R., MACHADO-VIEIRA, R., MAES, M., VIETA, E. and BERK, M., 2016. Bias in emerging biomarkers for bipolar disorder. *Psychological medicine*, **46**(11), pp. 2287–2297.

DAGANI, J., SIGNORINI, G., NIELSSEN, O., BANI, M., PASTORE, A., GIROLAMO, G.D. and LARGE, M., 2017. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *Canadian journal of psychiatry.Revue canadienne de psychiatrie*, **62**(4), pp. 247–258.

DELL'OSSO, B., CAFARO, R. and KETTER, T.A., 2021. Has Bipolar Disorder become a predominantly female gender related condition? Analysis of recently published large sample studies. *International journal of bipolar disorders*, **9**(1), pp. 3–z.

DELL'OSSO, L., PINI, S., CASSANO, G.B., MASTROCINQUE, C., SECKINGER, R.A., SAETTONI, M., PAPASOGLI, A., YALE, S.A. and AMADOR, X.F., 2002. Insight into illness in patients with mania, mixed mania, bipolar depression and major depression with psychotic features. *Bipolar disorders*, **4**(5), pp. 315–322.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE, PSYCHOSOMATIK UND NERVENHEILKUNDE, 2020. *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen*.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE, PSYCHOSOMATIK UND NERVENHEILKUNDE (DGPPN), 2019. *S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“*.

DIFLORIO, A. and AND JONES, I., 2010. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*, **22**(5), pp. 437–452.

FAEDDA, G.L., BALDESSARINI, R.J., MARANGONI, C., BECHDOLF, A., BERK, M., BIRMAHER, B., CONUS, P., DELBELLO, M.P., DUFFY, A.C., HILLEGERS, M.H.J., PFENNIG, A., POST, R.M., PREISIG, M., RATHEESH, A., SALVATORE, P., TOHEN, M., VÁZQUEZ, G.H., VIETA, E., YATHAM, L.N., YOUNGSTROM, E.A., VAN METER, A. and CORRELL, C.U., 2019. An International Society of Bipolar Disorders task force report: Precursors and prodromes of bipolar disorder. *Bipolar disorders*, **21**(8), pp. 720–740.

FAIRWEATHER, D., FRISANCHO-KISS, S. and ROSE, N.R., 2008. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *The American journal of pathology*, **173**(3), pp. 600–609.

FALKAI, P., LAUX, G., DEISTER, A. and MÖLLER, H., 2022. *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 7. Auflage edn. Berlin: Thieme.

FALVO, J.V., TSYTSYKOVA, A.V. and GOLDFELD, A.E., 2010. Transcriptional control of the TNF gene. *Current directions in autoimmunity*, **11**, pp. 27–60.

FAVA, G.A. and BECH, P., 2016. The Concept of Euthymia. *Psychotherapy and psychosomatics*, **85**(1), pp. 1–5.

FELLENDORF, F.T., BONKAT, N., DALKNER, N., SCHÖNTHALER, E.M.D., MANCHIA, M., FUCHS, D. and REININGHAUS, E.Z., 2022. Indoleamine 2,3-

dioxygenase (IDO)-activity in Severe Psychiatric Disorders: A Systemic Review. *Current topics in medicinal chemistry*, **22**(25), pp. 2107–2118.

FELLENDORF, F.T., GOSTNER, J.M., LENGGER, M., PLATZER, M., BIRNER, A., MAGET, A., QUEISSNER, R., TMAVA-BERISHA, A., PATER, C.A., RATZENHOFER, M., WAGNER-SKACEL, J., BENGESSER, S.A., DALKNER, N., FUCHS, D. and REININGHAUS, E.Z., 2021. Tryptophan Metabolism in Bipolar Disorder in a Longitudinal Setting. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, **10**(11), pp. 1795. doi: 10.3390/antiox10111795.

GADANI, S.P., CRONK, J.C., NORRIS, G.T. and KIPNIS, J., 2012. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **189**(9), pp. 4213–4219.

GEISLER, S., MAYERSBACH, P., BECKER, K., SCHENNACH, H., FUCHS, D. and GOSTNER, J.M., 2015. Serum tryptophan, kynurenine, phenylalanine, tyrosine and neopterin concentrations in 100 healthy blood donors. *Pteridines*, **26**(1), pp. 31–36.

GOLDSMITH, D.R., RAPAPORT, M.H. and MILLER, B.J., 2016. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular psychiatry*, **21**(12), pp. 1696–1709.

GRANT, B.F., STINSON, F.S., HASIN, D.S., DAWSON, D.A., CHOU, S.P., RUAN, W.J. and HUANG, B., 2005. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of clinical psychiatry*, **66**(10), pp. 1205–1215.

GRIGOROIU-SERBANESCU, M., NÖTHEN, M.M., OHLRAUN, S., PROPPING, P., MAIER, W., WICKRAMARATNE, P., GEORGESCU, M., PRELIPCEANU, D., GRIMBERG, M., SIMA, D. and RIETSCHER, M., 2005. Family history influences age of onset in bipolar I disorder in females but not in males. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **133B**(1), pp. 6–11.

HALLAHAN, B., NEWELL, J., SOARES, J.C., BRAMBILLA, P., STRAKOWSKI, S.M., FLECK, D.E., KIESEPPÄ, T., ALTSHULER, L.L., FORNITO, A., MALHI, G.S., MCINTOSH, A.M., YURGELUN-TODD, D.A., LABAR, K.S., SHARMA, V., MACQUEEN, G.M., MURRAY, R.M. and MCDONALD, C., 2011. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biological psychiatry*, **69**(4), pp. 326–335.

HAMDANI, N., DOUKHAN, R., KURLUCAN, O., TAMOUZA, R. and LEBOYER, M., 2013. Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. *Current psychiatry reports*, **15**(9), pp. 387–y.

HEINRICH, P.C., MÜLLER, M., GRAEVE, L. and KOCH, H., 2022. *Löffler/Pitredes Biochemie und Pathobiochemie*. 1-1396 edn. Heidelberg: Springer.

HIRANO, T., 2021. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International immunology*, **33**(3), pp. 127–148.

HIRSCHFELD, R.M., WILLIAMS, J.B., SPITZER, R.L., CALABRESE, J.R., FLYNN, L., KECK, P.E.J., LEWIS, L., MCELROY, S.L., POST, R.M., RAPPORT, D.J., RUSSELL, J.M., SACHS, G.S. and ZAJECKA, J., 2000. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *The American Journal of Psychiatry*, **157**(11), pp. 1873–1875.

HUSAIN, M.I., STRAWBRIDGE, R., STOKES, P.R. and YOUNG, A.H., 2017. Anti-inflammatory treatments for mood disorders: Systematic review and meta-analysis. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, **31**(9), pp. 1137–1148.

JANCIAUSKIENE, S.M., BALS, R., KOCZULLA, R., VOGELMEIER, C., KÖHNLEIN, T. and WELTE, T., 2011. The discovery of α 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respiratory medicine*, **105**(8), pp. 1129–1139.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 1966, 2025-last update, LYMPHOTOXIN-ALPHA; LTA. Available: <https://omim.org/entry/153440> [28.03, 2025].

JONES, S.A., 2005. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **175**(6), pp. 3463–3468.

KARANTI, A., BOBECK, C., OSTERMAN, M., KARDELL, M., TIDEMALM, D., RUNESON, B., LICHTENSTEIN, P. and LANDÉN, M., 2015. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: A study of 7354 patients. *Journal of affective disorders*, **174**, pp. 303–309.

KEMPTON, M.J., SALVADOR, Z., MUNAFÒ, M.R., GEDDES, J.R., SIMMONS, A., FRANGOU, S. and WILLIAMS, S.C.R., 2011. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, **68**(7), pp. 675–690.

KENNEDY, N., BOYDELL, J., KALIDINDI, S., FEARON, P., JONES, P.B., VAN OS, J. and MURRAY, R.M., 2005. Gender Differences in Incidence and Age at Onset of Mania and Bipolar Disorder Over a 35-Year Period in Camberwell, England. *AJP*, **162**(2), pp. 257–262.

KIM, O.Y., CHAE, J.S., PAIK, J.K., SEO, H.S., JANG, Y., CAVAILLON, J. and LEE, J.H., 2012. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, **34**(2), pp. 415–425.

KRONZER, V.L., BRIDGES, S.L.J. and DAVIS, J.M.3., 2020. Why women have more autoimmune diseases than men: An evolutionary perspective. *Evolutionary applications*, **14**(3), pp. 629–633.

KRÜGER, S., BRÄUNING, P. and SHUGAR, G., 1998. *Manie-Selbstbeurteilungsskala*. Wien: hogrefe.

LAICH, A., NEURAUTER, G., WIDNER, B. and FUCHS, D., 2002. More rapid method for simultaneous measurement of tryptophan and kynurenine by HPLC. *Clinical chemistry*, **48**(3), pp. 579–581.

LIU, Y., NG, H.X., SUTHERLAND, A., JOE, S., SOONTORNNIYOMKIJ, B., KLAUS, F. and EYLER, L.T., 2025. Sex differences in inflammatory markers in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders Reports*, **20**, pp. 100892.

LOMBARDO, G., MONDELLI, V., DAZZAN, P. and PARIANTE, C.M., 2021. Sex hormones and immune system: A possible interplay in affective disorders? A systematic review. *Journal of affective disorders*, **290**, pp. 1–14.

LU, Y., RAO, Y., MOU, Y., CHEN, Y., LOU, H., ZHANG, Y., ZHANG, D., XIE, H., HU, L. and FANG, P., 2019. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder. *Medicine*, **98**(7), pp. e14419.

LYU, N., ZHAO, Q., FU, B., LI, J., WANG, H., YANG, F., LIU, S., HUANG, J., ZHANG, X., ZHANG, L. and LI, R., 2023. Hormonal and inflammatory signatures of different mood episodes in bipolar disorder: a large-scale clinical study. *BMC psychiatry*, **23**(1), pp. 449–1.

MCGRATH, J.J., SAHA, S., AL-HAMZAWI, A., ANDRADE, L., BENJET, C., BROMET, E.J., BROWNE, M.O., CALDAS DE ALMEIDA, J.M., CHIU, W.T., DEMYTTENAERE, K., FAYYAD, J., FLORESCU, S., DE GIROLAMO, G., GUREJE, O., HARO, J.M., TEN HAVE, M., HU, C., KOVESS-MASFETY, V., LIM, C.C.W., NAVARRO-MATEU, F., SAMPSON, N., POSADA-VILLA, J., KENDLER, K.S. and KESSLER, R.C., 2016. The Bidirectional Associations Between Psychotic Experiences and DSM-IV Mental Disorders. *The American Journal of Psychiatry*, **173**(10), pp. 997–1006.

MCMAHON, F.J., STINE, O.C., CHASE, G.A., MEYERS, D.A., SIMPSON, S.G. and DEPAULO, J.R.J., 1994. Influence of clinical subtype, sex, and lineality on age at onset of major affective disorder in a family sample. *The American Journal of Psychiatry*, **151**(2), pp. 210–215.

MERIKANGAS, K.R., AKISKAL, H.S., ANGST, J., GREENBERG, P.E., HIRSCHFELD, R.M.A., PETUKHOVA, M. and KESSLER, R.C., 2007. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, **64**(5), pp. 543–552.

MERIKANGAS, K.R., JIN, R., HE, J., KESSLER, R.C., LEE, S., SAMPSON, N.A., VIANA, M.C., ANDRADE, L.H., HU, C., KARAM, E.G., LADEA, M., MEDINA-MORA, M.E., ONO, Y., POSADA-VILLA, J., SAGAR, R., WELLS, J.E. and ZARKOV, Z., 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, **68**(3), pp. 241–251.

MERIKANGAS, K.R., SWENDSEN, J., HICKIE, I.B., CUI, L., SHOU, H., MERIKANGAS, A.K., ZHANG, J., LAMERS, F., CRAINICEANU, C., VOLKOW, N.D. and ZIPUNNIKOV, V., 2019. Real-time Mobile Monitoring of the Dynamic Associations Among Motor Activity, Energy, Mood, and Sleep in Adults With Bipolar Disorder. *JAMA psychiatry*, **76**(2), pp. 190–198.

MILAN-MATTOS, J.C., ANIBAL, F.F., PERSEGUINI, N.M., MINATEL, V., REHDER-SANTOS, P., CASTRO, C.A., VASILCEAC, F.A., MATTIELLO, S.M., FACCIOLI, L.H.

- and CATAI, A.M., 2019. Effects of natural aging and gender on pro-inflammatory markers. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, **52**(9), pp. e8392–431X20198392. Epub 2019 Aug 12.
- MIOLA, A., FRYE, M.A., TONDO, L. and BALDESSARINI, R.J., 2024. Current Status and Treatment of Rapid Cycling Bipolar Disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, **44**(2), pp. 86–88.
- MITCHELL, P.B., SLADE, T. and AANDREWS, G., 2004. Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychological medicine*, **34**(5), pp. 777–785.
- MUNEER, A., 2015. Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. *Psychiatry Investig*, **13**(1), pp. 18–33.
- MUNKHOLM, K., VINBERG, M. and VEDEL KESSING, L., 2013. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, **144**(1-2), pp. 16–27.
- MURDACA, G., PALADIN, F., CASCIARO, M., VICARIO, C.M., GANGEMI, S. and MARTINO, G., 2022. Neuro-Inflammaging and Psychopathological Distress. *Biomedicines*, **10**(9), pp. 2133. doi: 10.3390/biomedicines10092133.
- MUSUNURU, K., KRAL, B.G., BLUMENTHAL, R.S., FUSTER, V., CAMPBELL, C.Y., GLUCKMAN, T.J., LANGE, R.A., TOPOL, E.J., WILLERSON, J.T., DESAI, M.Y., DAVIDSON, M.H. and MORA, S., 2008. The use of high-sensitivity assays for C-reactive protein in clinical practice. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, **5**(10), pp. 621–635.
- NAGUY, A., 2017. Bipolar in Women: Any Gender-based Difference? *Indian journal of psychological medicine*, **39**(3), pp. 381–382.
- NERY, F.G., CHEN, H., HATCH, J.P., NICOLETTI, M.A., BRAMBILLA, P., SASSI, R.B., MALLINGER, A.G., KESHAVAN, M.S. and SOARES, J.C., 2009. Orbitofrontal cortex gray matter volumes in bipolar disorder patients: a region-of-interest MRI study. *Bipolar disorders*, **11**(2), pp. 145–153.
- OERTELT-PRIGIONE, S., 2012. Immunology and the menstrual cycle. *Autoimmunity reviews*, **11**(6-7), pp. 486.
- OLEJNICZAK, K. and KASPRZAK, A., 2008. Biological properties of interleukin 2 and its role in pathogenesis of selected diseases--a review. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, **14**(10), pp. RA179–89.
- OLIVIERI, F., MARCHEGIANI, F., MATAACCHIONE, G., GIULIANI, A., RAMINI, D., FAZIOLI, F., SABBATINELLI, J. and BONAFÈ, M., 2023. Sex/gender-related differences in inflammaging. *Mechanisms of ageing and development*, **211**, pp. 111792.

PEELE, P.B., XU, Y. and KUPFER, D.J., 2003. Insurance expenditures on bipolar disorder: clinical and parity implications. *The American Journal of Psychiatry*, **160**(7), pp. 1286–1290.

PERLIS, R.H., OSTACHER, M.J., GOLDBERG, J.F., MIKLOWITZ, D.J., FRIEDMAN, E., CALABRESE, J., THASE, M.E. and SACHS, G.S., 2010. Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **35**(13), pp. 2545–2552.

PERRIS, C., 1966. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, **194**, pp. 9–14.

PHILLIPS, M.L. and KUPFER, D.J., 2013. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet (London, England)*, **381**(9878), pp. 1663–1671.

PICCO, L., SUBRAMANIAM, M., ABDIN, E., VAINGANKAR, J.A. and CHONG, S.A., 2017. Gender differences in major depressive disorder: findings from the Singapore Mental Health Study. *Singapore medical journal*, **58**(11), pp. 649–655.

PUIU, L.,M., MARIA P REMES, R., MONICA POP, C., TABACU, E., FLORIANA NEMES, A. and PETROVAN, A., 2023. The inflammatory and atherogenesis role of alpha-1 antitrypsin patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, **164**(4), pp. A5016.

QUEISSNER, R., LENGER, M., BIRNER, A., DALKNER, N., FELLENDORF, F., BENGESSER, S., PLATZER, M., HAMM, C., MAGET, A., REININGHAUS, B., RATZENHOFER, M., SCHULLER, J., MANGGE, H., KAPFHAMMER, H.P. and REININGHAUS, E., 2021. The association between anti-inflammatory effects of long-term lithium treatment and illness course in Bipolar Disorder. *Journal of affective disorders*, **281**, pp. 228–234.

QUEISSNER, R., FELLENDORF, F.T., DALKNER, N., BENGESSER, S.A., MAGET, A., BIRNER, A., PLATZER, M., REININGHAUS, B., HÄUSSL, A., SCHÖNTHALER, E., TMAVA-BERISHA, A., LENGER, M. and REININGHAUS, E.Z., 2024. The influence of chronic inflammation on the illnesscourse of bipolar disorder: A longitudinal study. *Journal of psychiatric research*, **174**, pp. 258–262.

QUEISSNER, R., PILZ, R., DALKNER, N., BIRNER, A., BENGESSER, S.A., PLATZER, M., FELLENDORF, F.T., KAINZBAUER, N., HERZOG-EBERHARD, S., HAMM, C., REININGHAUS, B., ZELZER, S., MANGGE, H., MANSUR, R.B., MCINTYRE, R.S., KAPFHAMMER, H. and REININGHAUS, E.Z., 2018. The relationship between inflammatory state and quantity of affective episodes in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, **90**, pp. 61–67.

QUINTERO, O.L., AMADOR-PATARROYO, M.J., MONTOYA-ORTIZ, G., ROJAS-VILLARRAGA, A. and ANAYA, J., 2012. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, **38**(2-3), pp. 109.

- RAINVILLE, J.R. and HODES, G.E., 2019. Inflaming sex differences in mood disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **44**(1), pp. 184–199.
- REININGHAUS, E.Z., MCINTYRE, R.S., REININGHAUS, B., GEISLER, S., BENGESSER, S.A., LACKNER, N., HECHT, K., BIRNER, A., KATTNIG, F., UNTERWEGER, R., KAPFHAMMER, H., ZELZER, S., FUCHS, D. and MANGGE, H., 2014. Tryptophan breakdown is increased in euthymic overweight individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar disorders*, **16**(4), pp. 432–440.
- RENTROP, M., MÜLLER, R. and WILLNER, H., 2024. *Klinikleitfaden Psychatrie Psychotherapie*. 8. Auflage edn. München: Elsevier.
- ROBINSON, D.P. and KLEIN, S.L., 2012. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Hormones and behavior*, **62**(3), pp. 263–271.
- RYBAKOWSKI, J., 2020. A half-century of participant observation in psychiatry. Part II: Affective disorders. *Psychiatria polska*, **54**(4), pp. 641–659.
- SANACORA, G., TRECCANI, G. and POPOLI, M., 2012. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, **62**(1), pp. 63–77.
- SANDERS, C.L., PONTE, A. and AND KUEPPERS, F., 2018. The Effects of Inflammation on Alpha 1 Antitrypsin Levels in a National Screening Cohort. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**(1), pp. 10–16.
- SCHNEIDER, F., 2017. *Facharztwissen Psychatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 2. Auflage edn. Berlin: Springer.
- SEVEN, E., HUSEMOEN, L.L.N., SEHESTED, T.S.G., IBSEN, H., WACHTELL, K., LINNEBERG, A. and JEPPESEN, J.L., 2015. Adipocytokines, C-Reactive Protein, and Cardiovascular Disease: A Population-Based Prospective Study. *PLOS ONE*, **10**(6), pp. e0128987.
- SEVERUS, E. and BAUER, M., 2020. Diagnosing bipolar disorders: ICD-11 and beyond. *International journal of bipolar disorders*, **8**(1), pp. 4–5.
- SHIVERS, K., AMADOR, N., ABRAMS, L., HUNTER, D., JENAB, S. and QUIÑONES-JENAB, V., 2015. Estrogen alters baseline and inflammatory-induced cytokine levels independent from hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Cytokine*, **72**(2), pp. 121–129.
- SIEGEL, G.J., AGRANOFF, B.W., ALBERS, R.W., FISCHER, S.K. and UHLER, M.D., 1999. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6. Ausgabe edn. Lippincott Williams & Wilkins.
- SINGH, T. and NEWMAN, A.B., 2011. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing research reviews*, **10**(3), pp. 319–329.

SKJELSTAD, D.V., MALT, U.F. and HOLTE, A., 2010. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*, **126**(1-2), pp. 1–13.

SLUZEWSKA, A., RYBAKOWSKI, J., BOSMANS, E., SOBIESKA, M., BERGHMANS, R., MAES, M. and WIKTOROWICZ, K., 1996. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry research*, **64**(3), pp. 161–167.

SMITH, K.J., AU, B., OLLIS, L. and SCHMITZ, N., 2018. The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: A systematic review and meta-analysis. *Experimental gerontology*, **102**, pp. 109–132.

SOLMI, M., SURESH SHARMA, M., OSIMO, E.F., FORNARO, M., BORTOLATO, B., CROATTO, G., MIOLA, A., VIETA, E., PARIANTE, C.M., SMITH, L., FUSAR-POLI, P., SHIN, J.I., BERK, M. and CARVALHO, A.F., 2021. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: A meta-analysis of mean differences and variability. *Brain, behavior, and immunity*, **97**, pp. 193–203.

SOLVANG, S.H., HODGE, A., WATNE, L.O., CABRAL-MARQUES, O., NORDREHAUG, J.E., GILES, G.G., DUGUÉ, P., NYGÅRD, O., UELAND, P.M., MCCANN, A., IDLAND, A., MIDTTUN, Ø, ULVIK, A., HALAAS, N.B., TELL, G.S. and GIL, L.M., 2022. Kynurenine Pathway Metabolites in the Blood and Cerebrospinal Fluid Are Associated with Human Aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**(1), pp. 5019752.

SPROSTON, N.R. and ASHWORTH, J.J., 2018. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, **9**, pp. 754.

SRAMEK, J.J., MURPHY, M.F. and CUTLER, N.R., 2016. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, **18**(4), pp. 447–457.

STRAKA, K., TRAN, M., MILLWOOD, S., SWANSON, J. and KUHLMAN, K.R., 2021. Aging as a Context for the Role of Inflammation in Depressive Symptoms. *Frontiers in psychiatry*, **11**, pp. 605347.

STRAUB, R.H., 2007. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine reviews*, **28**(5), pp. 521–574.

SWANN, A.C., LAFER, B., PERUGI, G., FRYE, M.A., BAUER, M., BAHK, W., SCOTT, J., HA, K. and SUPPES, T., 2013. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *The American Journal of Psychiatry*, **170**(1), pp. 31–42.

UYANIK, V., TUĞLU, C., GORGULU, Y., KUNDURACILAR, H. and UYANIK, M.S., 2015. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry research*, **228**(3), pp. 386–392.

VAN DEN AMEELE, S., FUCHS, D., COPPENS, V., DE BOER, P., TIMMERS, M., SABBE, B. and MORRENS, M., 2018. Markers of Inflammation and Monoamine Metabolism Indicate Accelerated Aging in Bipolar Disorder. *Frontiers in psychiatry*, **9**, pp. 250.

VEGA-NÚÑEZ, A., GÓMEZ-SÁNCHEZ-LAFUENTE, C., MAYORAL-CLERIES, F., BORDALLO, A., RODRÍGUEZ DE FONSECA, F., SUÁREZ, J. and GUZMÁN-PARRA, J., 2022. Clinical Value of Inflammatory and Neurotrophic Biomarkers in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*, **10**(6), pp. 1368. doi: 10.3390/biomedicines10061368.

VIETA, E., LANGOSCH, J.M., FIGUEIRA, M.L., SOUERY, D., BLASCO-COLMENARES, E., MEDINA, E., MORENO-MANZANARO, M., GONZALEZ, M.A. and BELLIVIER, F., 2013. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **16**(8), pp. 1719–1732.

VIGUERA, A.C., BALDESSARINI, R.J. and TONDO, L., 2001. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar disorders*, **3**(5), pp. 245–252.

VOSKUHL, R., 2011. Sex differences in autoimmune diseases. *Biology of Sex Differences*, **2**(1), pp. 1.

WEI, Y., ZHANG, C., SUN, B., LIN, J., ZHAO, Y., CHEN, Y., GAO, H., LI, J., LI, G., FENG, J., MA, J. and CHEN, J., 2025. Gender-specific differences in the association of HDL and HDL-related oxidative stress indicators with the occurrence of major depressive disorder and bipolar disorder: A large-scale study. *Journal of affective disorders*, **388**, pp. 119530.

WEISSMAN, M.M., LEAF, P.J., TISCHLER, G.L., BLAZER, D.G., KARNO, M., BRUCE, M.L. and FLORIO, L.P., 1988. Affective disorders in five United States communities. *Psychological medicine*, **18**(1), pp. 141–153.

WIDNER, B., WERNER, E.R., SCHENNACH, H. and FUCHS, D., 1999. An HPLC method to determine tryptophan and kynurenine in serum simultaneously. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **467**, pp. 827–832.

WIDNER, B., WERNER, E.R., SCHENNACH, H., WACHTER, H. and FUCHS, D., 1997. Simultaneous measurement of serum tryptophan and kynurenine by HPLC. *Clinical chemistry*, **43**(12), pp. 2424–2426.

WOODERSON, S.C., GALLAGHER, P., WATSON, S. and YOUNG, A.H., 2015. An exploration of testosterone levels in patients with bipolar disorder. *BJPsych open*, **1**(2), pp. 136–138.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO, 2019-last update, ICD-10 Kapitel F30-F39: Affektive Störungen. Available: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F30-F39> [27. Januar, 2025].

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2022. *International Classification of Diseases 11th Revision. Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders. Mood disorders. Bipolar or related disorders.*

XUE, C., LI, G., ZHENG, Q., GU, X., SHI, Q., SU, Y., CHU, Q., YUAN, X., BAO, Z., LU, J. and LI, L., 2023. Tryptophan metabolism in health and disease. *Cell metabolism*, **35**(8), pp. 1304–1326.

YANG, Y. and KOZLOSKI, M., 2011. Sex differences in age trajectories of physiological dysregulation: inflammation, metabolic syndrome, and allostatic load. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, **66**(5), pp. 493–500.

YOUNG, R.C., BIGGS, J.T., ZIEGLER, V.E. and MEYER, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **133**, pp. 429–435.

ZHANG, A.Y., ELIAS, E. and MANNERS, M.T., 2024. Sex-dependent astrocyte reactivity: Unveiling chronic stress-induced morphological changes across multiple brain regions. *Neurobiology of disease*, **200**, pp. 106610.

ZHOU, Z., YAO, J., WU, D., HUANG, X., WANG, Y., LI, X., LU, Q. and QIU, Y., 2024. Type 2 cytokine signaling in macrophages protects from cellular senescence and organismal aging. *Immunity*, **57**(3), pp. 513–527.e6.