

Diplomarbeit

Bilirubinwerte bei schizophrenen und depressiv Erkrankten

eingereicht von

Mag. iur. Svenja Prietl

Mat.Nr.: 9910118

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie

Betreuer

OA Dr. Martin Letmaier

Univ.-Prof. DDr. Johann Fabisch

Graz, November 2010

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, November 2010

Vorwort

Die vorliegende Diplomarbeit beleuchtet die Zusammenhänge von Bilirubin und psychiatrischen Erkrankungen, wobei die an der Universitätsklinik für Psychiatrie durchgeführte retrospektive Datenanalyse (Evaluierung der Bilirubinwerte von schizophrenen und schwer depressiv erkrankten Patienten) im Zentrum steht. Die Wahl dieses Themas gründet sich auf mein Interesse an psychiatrischen Erkrankungen und deren organischen Korrelaten. Diese Diplomarbeit ermöglicht einerseits einen umfassenden Überblick der bestehenden Literatur zum Thema Bilirubin und psychiatrische Erkrankungen, und andererseits liefert sie, durch die durchgeführte retrospektive Studie, neue Daten, welche Bilirubinwertveränderungen bei schizophrenen und schwer depressiv Erkrankten evaluiert.

An dieser Stelle bedanke ich mich herzlich bei meinen Betreuern OA Dr. Martin Letmaier für die umfangreiche und sorgfältige Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit und Univ.-Prof. DDr. Johann Fabisch für die abschließenden Anregungen. Mein weiterer Dank gilt Mag. Werner Fitz, der mir bei der analytischen Statistik eine große Hilfe war.

Schließlich gebührt mein Dank auch meiner Familie, die mir während des gesamten Studiums der Humanmedizin unterstützend zur Seite gestanden ist.

Zusammenfassung

Einleitung

Die Evaluierung von Bilirubinwertveränderungen und psychiatrischen Erkrankungen führte in bisherigen Studien zu oftmals divergierenden Ergebnissen. Sowohl Bilirubinwerterhöhungen als auch –erniedrigungen wurden vor allem bei schizophrenen Patienten beobachtet. Bei Patienten in einem „psychischen Ausnahmezustand“ wird angenommen, dass nicht nur allgemein bekannte Stressparameter wie erhöhter Puls oder Blutdruck nachweisbar sind, sondern sich auch Veränderungen auf laborchemischer Ebene abspielen können.

Methoden

Im Zeitraum von 1.11.2007 bis 31.10.2009 wurden 245 Patienten, die auf Grund einer schizophrenen Erkrankung bzw. einer schweren depressiven Episode an der Universitätsklinik für Psychiatrie in Graz stationär in Behandlung waren, einer retrospektiven Datenanalyse unterzogen. Erhoben wurden die Bilirubinparameter in Serum und Harn, soziodemographische, biometrische und physiologische Daten sowie krankheitsrelevante Daten.

Ergebnisse

Es konnten weder bei Patienten mit Schizophrenie noch bei schwer depressiven Patienten pathologische Veränderungen des Gesamtbilirubins im Serum beobachtet werden. Ebenso konnten keine Hinweise für eine altersabhängige Reduktion von Bilirubin gefunden werden. Beobachtet werden konnte, dass psychiatrische Patienten, die an einer schizophrenen oder depressiven Erkrankung leiden und Nichtraucher, Männer bzw. Personen mit einem niedrigeren BMI sind, ein höheres Gesamtbilirubin im Serum aufweisen. Rückschlüsse auf psychopathologische Aspekte aufgrund dieser Ergebnisse können nicht angestellt werden.

Schlüsselbegriffe: Bilirubinwerte, Schizophrenie, Depression, oxidativer und psychischer Stress

Abstract

Introduction

Throughout the published literature the evaluation of bilirubin levels and psychiatric disorders showed different results. Both elevated and reduced total bilirubin levels were found especially in schizophrenic patients. Patients who are in a “psychological state of emergency” seem to show laboratory chemical changes beside usual parameters of stress like a high pulse rate or elevated blood pressure levels.

Method

In the time frame from 1.11.2007 until 31.10.2009, 245 inpatients who were admitted at the Department of General Psychiatry, University of Graz and who suffered from schizophrenia or a severe depressive episode were included in a retrospective chart analysis. The bilirubin levels in serum and urine were evaluated. Additionally, sociodemographic, biometric, physiological and illness related data were collected.

Results

We found changes of the total bilirubin blood levels neither in schizophrenic nor in severe depressive patients. Also an age-related reduction of total bilirubin blood levels wasn't observed. The results of our study showed that psychiatric patients suffering from a schizophrenic or depressive disorder who are smokers, male and with a lower BMI have a higher total bilirubin level in serum. According to the present results it is not possible to draw any conclusions to psychopathological aspects of their psychiatric disease.

Key words: bilirubin, schizophrenia, depression, oxidative and psychological stress

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Bilirubin – ein komplexes Molekül	1
1.2	Störungen im Bilirubinhaushalt	2
1.2.1	Gilbert Syndrom	2
1.2.2	Einflussfaktoren	3
1.3	Psychiatrische Störungen und Bilirubin	3
1.4	Erhöhte Bilirubinwerte bei Schizophrenie und schwer depressiv Erkrankten	5
1.4.1	Erste Hinweise – Bilirubinerhöhung bei schizophren und schwer depressiv Erkrankten	5
1.4.1.1	Gilbert Syndrom, Membrantheorie und Östrogene	6
1.4.2	Folgestudien - Bilirubinerhöhung bei schizophren und schwer depressiv erkrankten Patienten	7
1.4.3	Einzelne Fallberichte	9
1.4.4	Neue Messmethoden – ähnliche Ergebnisse	10
1.4.4.1	Bilirubinerhöhung und oxidativer Stress	10
1.4.4.2	Psychiatrische Störungen und oxidativer Stress	12
1.4.4.3	Bilirubinerhöhung und psychischer Stress	14
1.4.5	Neuroimaging	14
1.4.5.1	Morphologische Veränderungen	15
1.4.5.2	Veränderungen im Gehirnstoffwechsel	16
1.5	Erniedrigte Bilirubinwerte bei Schizophrenie	18
1.5.1	Bilirubinerniedrigung und antioxidativer Status	18
1.5.2	Weitere Studien – Defekt im antioxidativen System bei Schizophrenie	21
1.6	Erhöhte Bilirubinwerte bei akuten vorübergehenden psychotischen Störungen, unauffällige Bilirubinwerte bei Schizophrenie und schizoaffektiven Störungen	23
1.7	Fokus der durchgeführten Studie	26
2	Methoden	27
3	Ergebnisse	30
3.1	Überblick	30
3.2	ICD- 10 Diagnosen und Geschlechterverhältnis	31
3.2.1	F2 Diagnosen und Geschlechterverhältnis	31
3.2.2	F3 Diagnosen und Geschlechterverhältnis	31
3.3	Alter	32
3.4	Aufenthaltsdauer und Unterbringung (UbG)	32
3.5	Schweregrad der Erkrankung – Clinical Global Impression Scale-Severity of Illness (CGI-S)	33
3.6	Psychiatrische Komorbiditäten	34
3.7	Biometrische Daten: Blutdruck und Puls	35
3.8	Body Mass Index (BMI)	36
3.9	Raucheranamnese	37
3.10	Bilirubinwerte	37
3.11	Einflussfaktoren	39
4	Diskussion	41
4.1	Bilirubinwerte bei schizophren und schwer depressiv Erkrankten	42
4.1.1	Der Parameter Alter	44

4.1.2	Die Stressparameter	44
4.1.2.1	Die Parameter Blutdruck und Puls	45
4.1.2.2	Die Parameter Aufenthaltsdauer und Unterbringung	46
4.1.2.3	Der Parameter CGI-S	46
4.1.2.4	Der Parameter psychiatrische Komorbiditäten	47
4.1.3	Der Parameter Geschlecht	47
4.1.4	Der Parameter BMI	48
4.1.5	Der Parameter Raucheranamnese	49
4.2	Fazit für die Praxis	50
4.2.1	Stärken	50
4.2.2	Limitationen	50
4.2.3	Schlussfolgerung	51
5	Literaturverzeichnis	53
6	ANHANG	59
7	LEBENS LAUF	63

Glossar und Abkürzungen

ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
APACHE II	acute physiological and chronic health evaluation
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BOMs	Bilirubin oxidative metabolites
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CCT	craniale Computertomographie
CGI-S	Clinical Global Impression Scale/Severity of Illness
Cho	Cholin
Cr	Kreatin
DPD	2,5-Dichlorophenyldiazonium Tetrafluorborat
FLAIR-MR	Fluid attenuated inversion recovery- magnetic resonance tomography
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GS	Gilbert Syndrom
HAM-D	Hamilton Depression Scale
HTS	Harnteststreifen
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 2006.
m	Mittelwert
ml	Myoinositol
NAA	N-Acetyl-Aspartat
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
ROS	reactive oxygen species
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci [mmHg]
SD	standard deviation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UbG	Unterbringungsgesetz
UDP- Glukuronyltransferase	Uridin 5'-Diphospho-Glucuronyltransferase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Bilirubinwerte	38
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische Daten und Bilirubinwerte der depressiv und schizophren Erkrankten	30
Tabelle 2: Median und Range der Bilirubinwerte der einzelnen diagnostischen Gruppen und geschlechtsspezifische Unterschiede	38
Tabelle 3: Signifikanter Einfluss der Faktoren auf Bilirubin	40
Tabelle 4: ICD-10 F2 Diagnosen und Geschlechterverteilung	59
Tabelle 5: ICD-10 F3 Diagnosen und Geschlechterverteilung	59
Tabelle 6: Aufenthaltsdauer beider Diagnosegruppen	59
Tabelle 7: Häufigkeit der nach UbG behandelten Diagnosegruppen	59
Tabelle 8: CGI-S bei Aufnahme bei beiden diagnostischen Gruppen.....	60
Tabelle 9: CGI-S bei Entlassung bei beiden diagnostischen Gruppen.....	60
Tabelle 10: Blutdruck bei Aufnahme bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht.....	60
Tabelle 11: Blutdruck bei Entlassung bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht.....	60
Tabelle 12: Pulsfrequenz bei Aufnahme bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht.....	61
Tabelle 13: Pulsfrequenz bei Entlassung bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht.....	61
Tabelle 14: BMI bei Aufnahme beider Diagnosegruppen.....	61
Tabelle 15: Häufigkeiten Raucher/Nichtraucher beider Diagnosegruppen (n=210).....	62

1 Einleitung

Psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie und schwere depressive Episoden zählen zu den schwerwiegendsten Erkrankungsbildern in der Psychiatrie. Aufgrund dieser „psychischen Ausnahmezustände“, die mit außergewöhnlichem psychischen Stress einhergehen wird angenommen, dass nicht nur allgemein bekannte Stressparameter wie Pulserhöhung, Zittern, Schwitzen oder Blutdrucksteigerung vorhanden sein können, sondern sich auch auf laborchemischer Ebene Veränderungen abspielen können. So wird angenommen, dass durch den psychischen Stress auch auf molekularer bzw. biochemischer Ebene Gegenregulationen stattfinden (1-3). Diesbezüglich wird unter anderem auch postuliert, dass eine physiologische Erhöhung von Bilirubin dem oxidativen Stress auf zellulärer Ebene entgegen wirken könnte (4-8).

1.1 Bilirubin – ein komplexes Molekül

Bilirubin unterliegt einem komplexen Metabolismus. Bilirubin ist das Abbauprodukt von Hämoglobin und wird beispielsweise als diagnostischer Parameter für Leber- und Bluterkrankungen eingesetzt (9). Im menschlichen Organismus werden unter physiologischen Bedingungen pro Tag etwa 300 mg Bilirubin gebildet, an Albumin gebunden und zur Leber transportiert. Bilirubin und Glukuronsäure werden dort durch das Enzym UDP- Glukuronyltransferase zur wasserlöslichen Form konjugiert und über die Gallenwege ausgeschieden. Intestinal erfolgt die Reduktion von Bilirubin zu Urobilinogen, wovon 80 % mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Die verbleibenden 20 % werden über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert und renal ausgeschieden (10).

Bilirubin unter kann unter gewissen Bedingungen toxisch sein (z.B. Ikterus). Allerdings wird jedoch angenommen, dass unkonjugiertes Bilirubin eine starke antioxidative Wirkung besitzt, was zur Folge hat, dass sich eine milde unkonjugierte Hyperbilirubinämie positiv auf die Gesundheit auswirken könnte. Demnach soll Bilirubin einen protektiven Effekt gegenüber kardiovaskulären und tumorösen Erkankungen haben (9).

1.2 Störungen im Bilirubinhaushalt

In der klinischen Praxis werden zumeist das Gesamtbilirubin im Serum und das direkte Bilirubin bestimmt. Störungen im menschlichen Bilirubinhaushalt, wie z.B. die Hyperbilirubinämie, von welcher man ab der Überschreitung des oberen Referenzwertes von 1,2 mg/dl spricht, werden nach deren Anteilen von konjugierten und unkonjugierten Bilirubin eingeteilt. Man spricht von einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie, wenn das Verhältnis direktes Bilirubin/Gesamtbilirubin unter 20-30% liegt und von konjugierter Hyperbilirubinämie bei einem Verhältnis direktes Bilirubin/Gesamtbilirubin von über 70 %. Bei Werten zwischen den genannten Prozenten handelt es sich um eine gemischte Form der Hyperbilirubinämie (11). Als Ursachen der unkonjugierten Hyperbilirubinämie kommen beispielsweise Hämolyse, Dyserythropoese und das Gilbert Syndrom (Mb. Meulengracht) in Betracht (9).

1.2.1 Gilbert Syndrom

Das Gilbert Syndrom (Mb. Meulengracht oder Icterus intermittens juvenilis) ist eine familiäre Hyperbilirubinämie mit verminderter Aktivität der UDP- Glukuronyltransferase, was zu einer Konjugationsstörung mit reduzierter Aufnahme von Bilirubin in die Leber führt. Es handelt sich dabei um einen autosomal-dominanten Erbgang und betrifft etwa 5 % der Bevölkerung. Im Labor findet sich eine Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins mit ansonsten normalen Laborwerten (12). An anderen Stellen wird von ca. 5-10 % bzw. 6 % der Bevölkerung mit erhöhten Werten gesprochen (13;14). Die Aktivität der UDP- Glukuronyltransferase liegt beim Gilbert Syndrom ca. bei 30 % der normalen Werte, was zumeist Werte von unkonjugiertem Bilirubin von etwa 1- 3 mg/dl im Serum zur Folge hat (9).

1.2.2 Einflussfaktoren

Die UDP- Glukuronyltransferase wird von weiteren Faktoren beeinflusst:

- 1) Alter: nach der Geburt steigt die Enzymaktivität und
- 2) Geschlecht: Unkonjugiertes Bilirubin ist bei Frauen niedriger als bei Männern, was sich durch die Kombination von Östrogenen und Progesteron, die die Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase steigert, erklären lässt. (14;15)

In einer US- Studie, welche über 176 Millionen Studienteilnehmer einschloss, wurde das durchschnittliche Gesamtbilirubin im Serum mit einem Wert von 0,62 +/- 0,003 mg/dl ermittelt. Männer wiesen ein signifikant höheres Bilirubin (0,72 +/- 0,004 mg/dl) als Frauen (0,52 +/- 0,003 mg/dl) auf (16).

Der Bilirubinspiegel wird auch in der Normalbevölkerung durch Fasten beeinflusst; während des Fastens steigen die Bilirubinwerte für 24 – 48 h an, da die Aktivität der Hämoxygenase gesteigert ist und dadurch mehr Bilirubin produziert wird (17;18).

1.3 Psychiatrische Störungen und Bilirubin

Schon zu Beginn des 19. Jahrhunderts, lange bevor Neuroleptika/Antipsychotika zur Behandlung schizophrener Psychosen verwendet wurden, wurden von Trapsad erste Vermutungen angestellt, dass der Bilirubinstoffwechsel bei an Schizophrenie Erkrankten beeinträchtigt sein könnte (19). Eine Replikation dieser Annahme findet sich in weiteren Studien bei schizophrenen Patienten, die Beeinträchtigungen des Bilirubinhaushalts mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis in Verbindung bringen (1;3;20-25). Ein möglicher Zusammenhang zwischen schwereren Depressionen und Bilirubinveränderungen wurde in der Literatur vergleichsweise seltener beschrieben (1;22).

Untersuchungen, welche Bilirubinwerte in Verbindung mit Schizophrenie zum Gegenstand hatten, zeigten zum Teil unterschiedliche Ergebnisse. Die Untersuchungsergebnisse sprechen einerseits von erhöhten Bilirubinwerten, andererseits auch von erniedrigten Plasmaspiegeln von Bilirubin. Im Folgenden werden die bisher erzielten

Forschungsergebnisse besprochen und die theoretischen Grundlagen dieses kontroversiellen Phänomens der Bilirubinerhöhung bzw. -erniedrigung erläutert.¹

¹Zur besseren Lesbarkeit wird in der gesamten Diplomarbeit auf die Verwendung der weiblichen Formulierungsform verzichtet.

1.4 Erhöhte Bilirubinwerte bei Schizophrenie und schwer depressiv Erkrankten

1.4.1 Erste Hinweise – Bilirubinerhöhung bei schizophren und schwer depressiv Erkrankten

In einer Studie von Müller et al. mit 892 Studienteilnehmern wurden die Werte des Gesamtbilirubins sowie des direkten und indirekten Bilirubins ermittelt (22). Die Studienteilnehmer wurden ihren Diagnosen entsprechend in vier Gruppen unterteilt: Schizophrenie, affektive Störungen, Neurosen/Persönlichkeitsstörungen und andere. 11 % der psychiatrischen Patienten wiesen erhöhte Bilirubinwerte auf, wobei die an Schizophrenie Erkrankten mit 25,4 % Inzidenz signifikant höhere Bilirubinwerte als alle anderen diagnostischen Gruppen (6,1 – 9,3%) aufwiesen. Die schizophrenen Patienten mit erhöhtem Bilirubin (davon 32 Männer und 14 Frauen) hatten durchschnittliche Bilirubinwerte von 1,58 +/- 0,65 mg/dl. Es bestand kein signifikanter Unterschied bei den Werten zwischen Patienten mit vorheriger Therapie mit Antipsychotika und Patienten ohne medikamentöse Therapie, was auch als Indiz dafür gesehen wurde, dass die erhöhten Bilirubinwerte nicht auf eine mögliche Hepatoxizität von Antipsychotika zurückzuführen waren. Außerdem wurden Patienten mit erhöhten Leberwerten (GGT, AST, ALT, AP) nicht in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 31,9 +/- 1 Jahre. Interessant ist auch, dass die erhöhten Plasmaspiegel von Bilirubin während des Krankenhausaufenthaltes unter antipsychotischer Therapie bei 59 % (20 Patienten) sanken, bei 35 % (12 Patienten) schwankten und nur bei 6 % (zwei Patienten) anstiegen. Insgesamt wiesen die männlichen Patienten mit erhöhtem Bilirubin höhere Werte als die weiblichen Patienten auf (22).

In der Gruppe der Patienten mit der Diagnose Depression hatten 6,1 % erhöhte Bilirubinwerte (im Durchschnitt 1,30 +/- 0,21 mg/dl; 8 Männer und 10 Frauen). Das Durchschnittsalter lag bei 46 +/- 3 Jahren (22).

1.4.1.1 Gilbert Syndrom, Membrantheorie und Östrogene

Ausgehend von der Annahme, dass Schizophrenie und GS in Zusammenhang miteinander stehen könnten, vermuten Müller et al. eine genetische Disposition für GS oder zumindest ein erhöhtes Risiko für einen UDP- Glukuronyltransferase- Aktivitätsmangel bei schizophrenen Patienten (22).

Eine weitere mögliche Ursache für erhöhte Bilirubinwerte könnte in der veränderten Membran der Erythrozyten bei schizophrenen Patienten liegen (26). Dieser Theorie folgend bestehen defiziente, essentielle Fettsäurebestandteile in der Phospholipidmembran der Erythrozyten bei schizophrenen Patienten (26-29). Es existieren in der Literatur einige Erklärungsmodelle für dieses komplexe Phänomen (30-34). Mahadik et al. postulieren ursächlich ein bei schizophrenen Patienten abnormes Enzym (Delta-4-Desaturase), welches für die Biosynthese von einigen Fettsäuren notwendig ist (33). Bei Gattaz et al. finden sich Hinweise auf eine erhöhte Aktivität der Phospholipase A2 bei schizophrenen Patienten (mit der möglichen Folge des Fettsäureverlusts aus der Zellmembran); diese Enzymaktivität scheint durch die Therapie mit Neuroleptika gehemmt zu werden (31). Doris et al. stellen in einer Studie fest, dass besonders schwer erkrankte schizophrene Patienten niedrigere Werte einer bestimmten Fettsäure in den Erythrozyten haben, wobei sie annehmen, dass diese Abnormalitäten in den Erythrozytenmembranen durch eine Behandlung mit Neuroleptika abnehmen könnte (30).

Glen et al. konnten eine Verbindung zwischen bestimmten defizienten Fettsäuren (in der Erythrozytenmembran) und einer Untergruppe von schizophrenen Patienten (mit vornehmlich Negativsymptomatik) darlegen, wodurch er auf eine andere Ätiologie bei Patienten mit hauptsächlich Negativ- gegenüber Patienten mit vornehmlich Positivsymptomatik schloss (26).

Als zusätzliches Erklärungsmodell werden die Wirkungen von Östrogenen herangezogen. Östrogene wirken protektiv gegenüber erhöhten Bilirubinwerten, vor allem bei GS (15;35). Die Kombination von Östrogenen und Progesteron, die die Aktivität der UDP- Glukuronyltransferase steigert, lässt die Bilirubinspiegel sinken (15). Zusätzlich haben Östrogene Einfluss auf den Dopaminstoffwechsel (36) und haben deswegen einen protektiven Effekt hinsichtlich psychotischer Exazerbationen (36-38).

1.4.2 Folgestudien - Bilirubinerhöhung bei schizophrenen und schwer depressiv erkrankten Patienten

Ähnliche Ergebnisse wie die bereits genannte deutsche Studie von Müller et al. (22) erzielte eine japanische Studie von Miyaoka et al. (21). In einem Zeitraum von drei Jahren wurden die Bilirubinwerte von 290 Patienten gesammelt und ausgewertet. Der obere Grenzwert für Bilirubin lag bei 1,2 mg/dl. Patienten mit normalen GGT, AST, ALT und AP wurden in die Studie eingeschlossen. In Einklang mit dem ICD-10 (39) wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt: Schizophrenie, affektive Störungen (Depression, Manie) und Neurosen/Persönlichkeitsstörungen. Die Gruppe der schizophrenen Patienten bestand aus 97 Patienten (45 Männer, 52 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 39,1 +/- 1,3 Jahren. Die Zahl der Patienten, welche in der Gruppe der affektiven Störungen waren, betrug 145 (71 Männer, 74 Frauen; Manie: 13 Männer, 18 Frauen; Depression: 58 Männer, 56 Frauen). Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 47,7 +/- 1,3 Jahre. Die Gruppe der Neurosen/Persönlichkeitsstörungen wurde von 48 Patienten (17 Männer, 31 Frauen) gebildet, wobei deren Alter im Durchschnitt 42,8 +/- 3 Jahre betrug. Erwähnenswert ist dabei, dass sich die Gruppen Schizophrenie und affektive Störungen sowie die Gruppen Neurosen/Persönlichkeitsstörungen und affektive Störungen signifikant im Alter unterschieden, während es bei der Geschlechterverteilung keine Unterschiede zwischen keiner der drei Gruppen gab (21).

Im Ergebnis zeigte sich, dass 9 % aller psychiatrischen Patienten erhöhte Bilirubinspiegel im Plasma aufwiesen. Es wurde bei allen schizophrenen Patienten sowohl das konjugierte als auch das unkonjugierte Bilirubin erhoben, wobei das unkonjugierte Bilirubin bei allen schizophrenen Probanden erhöht war, während das konjugierte Bilirubin weitgehend im Normalbereich blieb. Die an Schizophrenie Erkrankten wiesen eine höhere Inzidenz an erhöhtem Gesamtbilirubin (20,6 %) auf als alle anderen diagnostischen Gruppen; es gab signifikante Unterschiede zwischen schizophrenen und affektiven Störungen, zwischen Schizophrenie und Manie, zwischen Schizophrenie und Depression und zwischen Schizophrenie und Neurosen/Persönlichkeitsstörungen. Der durchschnittliche Bilirubinwert bei schizophrenen Patienten mit erhöhtem Bilirubin betrug 2,05 +/- 0,15 mg/dl. Diese Patienten zeigten auch einen Abfall der Bilirubinwerte während der Behandlung mit Neuroleptika (siehe auch Müller et al.). Während des Krankenhausaufenthaltes nahmen die erhöhten Bilirubinwerte bei 80 % der mit

Neuroleptika behandelten 20 Patienten ab und schwankten bei 20 % der mit Neuroleptika behandelten Patienten; Anstieg wurde keiner verzeichnet. Keine Unterschiede bei den Bilirubinwerten konnten zwischen Patienten, welche bereits mit Neuroleptika behandelt worden waren und solchen, die keine medikamentöse Therapie im Vorfeld erhalten hatten, beobachtet werden. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung bei schizophrenen Patienten beobachtet werden (21).

In der Gruppe der depressiven Patienten zeigten drei Probanden (1 Mann und zwei Frauen) erhöhte Bilirubinwerte, was 2,6 % entspricht. Der durchschnittliche Bilirubinwert betrug 1,57 +/- 0,21 mg/dl. Das Durchschnittsalter lag bei 37,7 +/- 3 Jahren. Die manischen Patienten zeigten im Vergleich mit der Normalbevölkerung keine erhöhten Bilirubinwerte (21).

Die an Schizophrenie Erkrankten mit erhöhtem Bilirubin wurden im Hinblick auf den Ausprägungsgrad der psychotischen Störung mit Hilfe des PANSS evaluiert. Dabei wiesen die schizophrenen Patienten mit erhöhtem Bilirubin signifikant erhöhte Werte im Bereich der Positivsymptomatik (PANSS) im Vergleich mit schizophrenen Patienten ohne erhöhtes Bilirubin auf. Dasselbe galt für die General Scores (im Rahmen des PANSS), während es keine Unterschiede im Bereich der Negativsymptome des PANSS gab. Es wurde deshalb angenommen, dass schizophrene Patienten mit erhöhtem Bilirubin an einer schwereren Symptomatik und demzufolge an einem akuterem und schwerwiegenderen Zustandsbild der Schizophrenie leiden als Patienten mit unauffälligem Bilirubin. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass erhöhtes Bilirubin psychiatrische Symptome beeinflussen und Bilirubin demnach als Parameter für die Schwere der psychotischen Exazerbation gesehen werden könnte (21).

1.4.3 Einzelne Fallberichte

Miyaoka et al. beobachteten drei Fälle, in denen der Anstieg und Abfall von Bilirubin mit einer psychotischen Exazerbation im Rahmen der Schizophrenie korrelierte (40).

Der erste Fall beschreibt einen 26-jährigen Mann, bei dem eine Schizophrenie im Alter von 23 Jahren diagnostiziert wurde. Bei stationärer Aufnahme betrug das Gesamtbilirubin 2,8 mg/dl; unter neuroleptischer Therapie waren die psychiatrischen Symptome und auch die Bilirubinwerte rückläufig (Bilirubin zwei Wochen nach Aufnahme: 0,5 mg/dl). Im Alter von 26 Jahren kam es nach unkontinuierlicher Einnahme der neuroleptischen Medikation zu einer erneuten Vorstellung wegen akuter psychotischer Exazerbation; neuerlich stieg der Bilirubinwert des Patienten auf 3,4 mg/dl. Innerhalb der folgenden sechs Monate verbesserte sich der Zustand des Patienten unter neuroleptischer Therapie; das Bilirubin nahm neuerlich ab (Gesamtbilirubin: 0,5 mg/dl) (40).

Im zweiten Fall wurde von einem 33-jähriger Mann mit Schizophrenie berichtet, der ab dem 25. Lebensjahr mit Neuroleptika behandelt wurde. Zeitgleich mit dem Auftreten der Psychose wurden erhöhte Bilirubinspiegel festgestellt (Gesamtbilirubin: 2,3 mg/dl). Im Alter von 30 Jahren kam es zu einer erneuten psychotischen Exazerbation mit Bilirubinwerten von 2,8 mg/dl. Die psychotische Symptomatik und die Bilirubinwerte (Abnahme auf 0,6 mg/dl) verbesserten sich unter der Behandlung mit Neuroleptika nach zwei Monaten (40).

Der dritte Fall handelt von einem 23-jährigen Mann, der mit 21 Jahren zum ersten Mal imperative Stimmen hörte und unter Verfolgungswahn litt. Mit Ausbruch der Schizophrenie wurden auch erhöhte Bilirubinwerte festgestellt (Gesamtbilirubin: 3,0 mg/dl). Unter Neuroleptika- Therapie kam es innerhalb von Monaten zur Rekonvaleszenz; auch das Bilirubin sank auf 0,6 mg/dl (40).

In allen drei Fällen korrelierte das Auftreten und Abklingen einer psychotischen Exazerbation mit erhöhten bzw. sich wieder normalisierenden Bilirubinwerten. Mit Absetzen der neuroleptischen Medikation kam es zu psychotischen Symptomen und dem Auftreten von erhöhtem Bilirubin (40).

1.4.4 Neue Messmethoden – ähnliche Ergebnisse

In einer anderen Studie wurde der Zusammenhang von psychiatrischen Störungen und erhöhtem Bilirubin mittels oxidativer Metabolite von Bilirubin (BOMs= Bilirubin oxidative metabolites= Biopyrrine) untersucht (1).

Wie bereits eingangs erwähnt, hat Bilirubin neben seiner toxischen Komponente auch antioxidative Wirkung (9). Stocker et al. zeigten auf, dass Bilirubin ein äußerst starkes Antioxidans in vitro ist (7) und Kozaki et al. legten in einer Studie die protektive Wirkung von Bilirubin in vivo dar, wenn die Verteidigungsmechanismen gegen oxidativen Stress aktiviert werden (4). In Situationen, welche für das Individuum Stress bedeuten, werden vermehrt ROS (=reactive oxygen species) produziert, die mit Bilirubin reagieren. Konsekutiv folgt eine vermehrte Produktion von BOMs. Diese oxidativen Metaboliten wurden im menschlichen Urin mit Hilfe eines Anti- Bilirubin monoklonalen Antikörpers (24G7) nachgewiesen (41;42).

1.4.4.1 Bilirubinerhöhung und oxidativer Stress

Mehrere Studien verwendeten BOMs, um die Interaktion von oxidativem Stress und Bilirubin nachzuweisen. Otani et al. untersuchten die Ausscheidung von BOMs bei septischen Patienten (6). Während einem septischen Geschehen werden vermehrt Zytokine ausgeschüttet. Neutrophile Granulozyten treten in größerer Zahl auf und werden angeregt, ROS auszuschütten (43;44). Antioxidantien (als Verteidigungsmechanismus), im Besonderen Ceruloplasmin, Albumin, Albumin-gebundenes Bilirubin, Transferrin und andere, wirken dem oxidativen Schaden im Körper entgegen (45). Von Llesuy und Tomaro wurde die Induktion der Haemoxygenase als Antwort auf oxidativen Stress vorgeschlagen. Ihren Annahmen folgend, stellen erhöhte Bilirubinwerte einen wichtigen Verteidigungsmechanismus gegen eine oxidative Schädigung dar (5).

Diese Thesen versuchte nun die Studie von Otani et al. zu untermauern. Nach Untersuchung von 19 septischen und 28 nicht septischen Patienten (und deren BOMs im Urin) kam man zu dem Ergebnis, dass BOMs bei septischen Patienten im Vergleich zu den nichtseptischen Patienten signifikant erhöht sind und dass es eine lineare Korrelation von

Gesamtbilirubin und BOMs gibt, obgleich das Gesamtbilirubin im Serum bei den septischen Patienten nicht signifikant erhöht war. Es fanden sich jedoch positive Korrelationen von BOMs und der Körpertemperatur, der Leukozytenzellzahl, dem C-reaktivem Protein im Serum sowie dem APACHE II (acute physiological and chronic health evaluation) Score. Das Gesamtbilirubin im Serum zeigte keine signifikante Korrelation mit den genannten Entzündungsparametern (6).

Kozaki et al. (4) und Tsujinaka et al. (8) präsentierten als Ergebnis ihrer Studien erhöhte Gesamtbilirubinwerte und erhöhte Werte von BOMs bei postoperativen Patienten. Wie auch schon bei Llesuy und Tomaro (5) wird die Hämoxxygenase 1- Induktion unter stressbehafteten Bedingungen als Ursache für die erhöhten Bilirubinspiegel betrachtet und Bilirubin als kompensatorisches Antioxidans für nicht ausreichende, andere intrinsische antioxidative Systeme gesehen. Tsujinaka et al. nehmen an, dass Bilirubin bei oxidativem Stress ansteigt und mit Nachlassen dessen (z.B. durch adäquate Behandlung) im Sinne eines negativen Feedback- Mechanismus wieder abfällt (8).

Im Gegensatz dazu zeigten sich bei Otani et al. keine Gesamtbilirubinerhöhung und auch keine Korrelation von Bilirubin und Entzündungsparametern; auch die signifikante Korrelation zwischen Bilirubin und BOMs blieb aus. Otani et al. versuchten dies mit einem übermäßigem Verbrauch von Bilirubin bei septischen Patienten zu erklären (6). ROS haben die Eigenschaft, dass sie Moleküle sofort nach ihrer Produktion angreifen (46); daraus könnte man schließen, dass es zur simultanen Degradation von Bilirubin und nachfolgender BOMs- Bildung kommt. Die Hämoxxygenase 1 hinkt mit der Produktion von Bilirubin hinterher (6). Bilirubin wird durch dieselben Moleküle zerstört durch die seine Produktion angeregt wird. Deswegen wurde von den Autoren der Schluss gezogen, dass kein signifikanter Anstieg erwartet werden kann (47).

Eine Bilirubinerhöhung (im Liquor) fand sich auch in den Ergebnissen einer Alzheimer-Studie. Auch BOMs wurden vermehrt im cerebrospinalem Liquor bei Alzheimer Patienten nachgewiesen, was die Autoren zu der These führte, dass die Erhöhung von BOMs eine Antwort auf chronischen oxidativen Stress bei Alzheimer Patienten sei (48).

1.4.4.2 Psychiatrische Störungen und oxidativer Stress

Die soeben erläuterten Studien veranlassten Miyaoka et al. zu der bereits kurz erwähnten Untersuchung der Relation von psychiatrischen Störungen und BOMs. Ausgehend von diesen Studien, die eine Verbindung von psychischem und oxidativem Stress und Bilirubin als Antioxidans postulieren, untersuchten Miyaoka et al. die Möglichkeit, dass psychiatrische Störungen zu den „oxidativen Bedingungen“ beitragen, was eine Erhöhung der BOMs zur Folge haben könnte - dies als Konsequenz der Reaktion von Bilirubin und ROS (1).

Die prospektive Studie von Miyaoka et al. beinhaltete eine Gruppe mit 25 Patienten, wovon 15 an akuter Schizophrenie und 10 an Depression erkrankt waren, und eine Kontrollgruppe mit 96 Personen zwischen 19 und 48 Jahren (48 Männer, 48 Frauen). Die Teilnehmer in der Patientengruppe waren zwischen 19 und 35 Jahren alt und hatten keine bekannten neurologischen oder kardiovaskulären Erkrankungen. Ebenso wenig bestand Drogen- oder Alkoholmissbrauch, noch die vorherige Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten. Alle schizophrenen Patienten wurden mit Hilfe des Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) und alle depressiven Patienten an Hand des Hamilton Depression Scale (HAM-D) evaluiert (1).

Die durchschnittlichen Werte der BOMs bei schizophrenen und depressiven Patienten betragen $11,3 \pm 7,1$ und $4,74 \pm 1,1 \mu\text{mol/g creatinine}$ und waren damit signifikant höher als in der Kontrollgruppe, in welcher der Durchschnittswert $2,5 \pm 1,3 \mu\text{mol/g creatinine}$ betrug. Eine signifikante Erhöhung konnte auch bei den schizophrenen Patienten im Vergleich mit den depressiven Patienten ermittelt werden. Eine Korrelation zeigte sich sowohl bei den schizophrenen Patienten zwischen der BOMs- Konzentration und dem BPRS scores, als auch bei den depressiven Patienten zwischen der BOMs- Konzentration und dem HAM-D scores (1).

Ausgehend von diesen Ergebnissen postulierten Miyaoka et al. eine Verbindung von psychotischen Zuständen und erhöhten oxidativen Bilirubin Metaboliten sowie eine Verbindung von akutem psychischen Stress und erhöhten oxidativen Bilirubin Metaboliten, wobei offenblieb, ob die erhöhten BOMs eine gesteigerte Abwehr gegen ROS im ganzen Körper oder nur in Teilen davon widerspiegeln (1). Miyaoka et al. nennen

diesbezüglich folgendes Beispiel: Emotionale Stimuli haben ihren Ursprung im cerebralen Kortex und/oder im limbischen System. Es wäre demnach möglich, dass akuter psychischer Stress und psychiatrische Störungen zu leichten cerebralen ischämischen Perfusionsstörungen und oxidativem Stress führen, was wiederum die Produktion von ROS im Cerebrum zur Folge hätte. ROS würden mit Bilirubin interagieren und schlussendlich würde die Konzentration der oxidativen Bilirubin Metaboliten ansteigen (1;49).

Anschließend an die Studie von Miyaoka et al. (1) untersuchten Yasukawa et al. (3), ob sich die Werte der oxidativen Bilirubin Metaboliten in Konkordanz mit verschiedenen schwerwiegenden psychotischen Zuständen verändern. Dazu wurden 15 Patienten (8 Männer, 7 Frauen) mit akuter Schizophrenie in der ersten Episode untersucht. Die Patienten waren zwischen 19 und 45 Jahren, hatten keine bekannten neurologischen oder kardiovaskulären Erkrankungen, keinen Drogen- oder Alkoholmissbrauch und waren ohne vorherige neuroleptische Behandlung. Die Kontrollgruppe bestand aus 50 Männern und 50 Frauen zwischen 19 und 48 Jahren. Bei den schizophrenen Patienten wurden drei Harnproben untersucht: das erste Mal im akuten Status, das zweite Mal ein Monat später, d.h. subakut und das dritte Mal bei der Entlassung, d.h. bei Remission (3).

Im Ergebnis zeigte sich, dass bei den schizophrenen Patienten im akuten Status die BOMs-Werte signifikant erhöht waren (im Durchschnitt $15,9 \pm 8,2 \mu\text{mol/g creatinine}$) - im Vergleich zur Kontrollgruppe. Mit erfolgreicher Behandlung und Besserung der psychotischen Symptomatik sanken auch die BOMs-Konzentrationen. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe hatten schizophrene Patienten sowohl im subakuten Status als auch in Remission signifikant höhere Werte (subakut im Durchschnitt: $11,6 \pm 6,8 \mu\text{mol/g creatinine}$; Remission: $6,9 \pm 5,6 \mu\text{mol/g creatinine}$) als die Probanden in der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe: $2,2 \pm 1,3 \mu\text{mol/g creatinine}$) (3).

Im Einklang mit den Resultaten der Studie nehmen Yasukawa et al. an, dass Schizophrenie ein Zustand oxidativen Stresses ist, was zu einer vermehrten Aktivität des antioxidativen Systems führt. Oxidative Bilirubin Metaboliten könnten demnach als Parameter im Sinne des kontinuierlichen Monitoring bei psychiatrischen Zuständen in der klinischen Praxis eingesetzt werden (3).

1.4.4.3 Bilirubinerhöhung und psychischer Stress

Ein weiterer interessanter Zusammenhang, nämlich der von psychischem Stress und Bilirubin wurde an Hand von oxidativen Bilirubin Metaboliten von Yamaguchi et al. (2) erforscht. Zu diesem Zwecke nahmen 60 Probanden an der Studie teil, wobei 32 eine Rede auf einer Konferenz hielten, 19 an dieser Konferenz teilnahmen, jedoch keine Rede hielten, und 9 nicht an der Konferenz teilnahmen. Die Probanden wurden angehalten ihren subjektiven Stress mit Hilfe einer Skala anzugeben; in ihrem Urin wurden die BOMs gemessen. Die Konzentration der BOMs war in der Gruppe der Probanden, die eine Rede hielten, signifikant höher als in der Gruppe, die an der Konferenz teilnahm und der Gruppe, die der Konferenz fernblieb. Zwischen den beiden letztgenannten Gruppen fand sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Signifikant war auch die Korrelation zwischen subjektivem Stress und der BOMs- Konzentration im Harn bei denjenigen, die eine Rede hielten (2).

1.4.5 Neuroimaging

In der Literatur finden sich einige Neuroimaging- Studien, die sich mit möglichen Veränderungen des Gehirnstoffwechsels bei schizophrenen Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten befassen. Ein theoretischer Hintergrund ist die Annahme, dass unkonjugiertes Bilirubin mit neurotoxischen Vorgängen bei der Entwicklung des Nervensystems in Zusammenhang steht (50). Als Indiz für eine Verbindung zwischen Schizophrenie und neuropathologischen Veränderungen im Gehirn sowie in der frühen Gehirnentwicklung (sogenannte „Neurodevelopmental Hypothesis“) werden vermehrte geringfügige physische Anomalien und Geburtskomplikationen, vermehrte pränatale virale Exposition, nicht fortschreitende morphologische Abweichungen in bildgebenden Verfahren und histologische Auffälligkeiten genannt (51). Yasukawa et al. (52) postulieren ausgehend von der genannten These, dass Schizophrenie das Resultat von neuropathologischen Veränderungen in utero oder in der frühen postnatalen Phase ist. Zudem könnte unkonjugiertes Bilirubin mit dem Ursprung und der Vulnerabilität von Schizophrenie in Relation stehen (52).

1.4.5.1 Morphologische Veränderungen

In einer CCT- Studie (53) wurden bei Patienten mit Schizophrenie und erhöhten Bilirubinwerten signifikante Erweiterungen der Ventrikelräume (im Vergleich mit Patienten mit Schizophrenie ohne erhöhte Bilirubinwerte und im Vergleich mit gesunden Probanden) beobachtet. Es wurden 23 schizophrene Patienten mit erhöhtem Bilirubin (13 Männer, 10 Frauen; durchschnittliches Alter: 32,3 +/- 11,9 Jahre; durchschnittliches Bilirubin: 2,2 +/- 0,78 mg/dl) und 25 schizophrene Patienten mit normalem Bilirubin (12 Männer, 13 Frauen; durchschnittliches Alter: 34,1 +/- 11,5 Jahre, durchschnittliches Bilirubin: 0,49 +/- 0,19 mg/dl) untersucht. Die CCT- Ergebnisse der schizophren Erkrankten wurden mit den CCT-Scans von 24 psychiatrisch gesunden Probanden (12 Männer, 12 Frauen; durchschnittliches Alter: 30,9 +/- 7,3 Jahre, durchschnittliches Bilirubin: 0,46 +/- 0,78 mg/dl) verglichen. Resultat dieser Studie ist eine signifikante Erweiterung der frontotemporalen Sulci, der interhemispherischen Fissur und der Seitenventrikel bei schizophren Erkrankten mit erhöhtem Bilirubin. Konsekutiv wird postuliert, dass Bilirubin einen Einfluss auf die Gehirnentwicklung hat oder neurotoxisch ist und Patienten mit erhöhtem Bilirubin an einer akuterer und schwereren Form der Schizophrenie leiden (53).

Eine Studie, die mittels FLAIR- MR die Signalintensitäten im Gehirn bei schizophren Erkrankten mit erhöhtem Bilirubin (18 Patienten) und schizophren Erkrankten ohne Bilirubinerhöhung (18 Patienten) mit der Bildgebung von 18 gesunden Probanden verglichen, kam zu dem Ergebnis, dass die an Schizophrenie Erkrankten mit erhöhtem Bilirubin erhöhte Signalaktivität im Hippocampus, in den Amygdalae, im Caudatus, im Putamen, im Thalamus, im Gyrus cinguli und in der Insula aufweisen. Von diesen Veränderungen im fronto-temporalen Cortex, limbischen System und in den Basalganglien ausgehend folgerten die Autoren, dass schizophrene Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten an einem schwereren Subtyp von Schizophrenie erkrankt sind (54).

1.4.5.2 Veränderungen im Gehirnstoffwechsel

In einer weiteren speziellen MRT-Studie (Proton magnetic resonance spectroscopy = H-MRS), mit welcher biochemische Bestandteile direkt in vivo festgestellt werden können, wurde der Gehirnstoffwechsel bei schizophrenen Patienten evaluiert (52). Im Zuge dessen wurden N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin (Cho), Kreatin-Phosphokreatin (Cr) und Myoinositol (ml) als Marker verwendet. NAA ist hauptsächlich intraneuronal vorhanden. Eine Reduktion von NAA scheint den Verlust von Neuronen und Axonen oder einer neuronalen Dysfunktion oder beidem wiederzuspiegeln (55). Cholin gilt als Marker für Phospholipide in der Zellmembran; Kreatin-Phosphokreatin spiegelt die Energie der Zelle wieder und Myoinositol, ein glialer Marker, ist bei glialer Dysfunktion verringert. Schizophrene Patienten haben Studien zu Folge niedrigere Werte an NAA als gesunde Probanden (56-65). Nach Ostrow (66) ist unkonjugiertes Bilirubin toxisch für Astrozyten und Neuronen; es zerstört Mitochondrien und Plasmamembranen (oxidative Schäden und Unterbrechung des Neurotransmittertransports).

Demzufolge nahmen Yasukawa et al. an, dass unkonjugiertes Bilirubin den Stoffwechsel im Gehirn beeinträchtigen könnte und evaluierten NAA, Cholin und Myoinositol im vorderen Gyrus Cinguli, im Insellappen und im Thalamus (als Prädilektionstellen) von schizophrenen Patienten mit erhöhtem Bilirubin mittels H-MRS (Proton-Magnetresonanz-Spektroskopie). Es wurden 15 Patienten mit Schizophrenie und erhöhtem Bilirubin, 15 Patienten mit Schizophrenie und normalem Bilirubin und 20 gesunde Probanden untersucht (52).

Das Ergebnis der Studie zeigte eine Beeinträchtigung des Gehirnstoffwechsels bei Patienten mit Schizophrenie und erhöhten Bilirubinwerten. Im Besonderen wurde eine Verminderung der Verhältnisse von NAA/Cr, Cho/Cr und Myoinositol/Cr im vorderen Gyrus Cinguli und im Insellappen bei schizophrenen Patienten mit erhöhtem Bilirubin im Vergleich mit gesunden Probanden und im Vergleich mit schizophrenen Patienten ohne Bilirubinerhöhung beschrieben. Im Vergleich mit gesunden Probanden zeigten schizophrene Patienten ohne Bilirubinerhöhung auch eine Verminderung der Verhältnisse von NAA/Cr, Cho/Cr und Myoinositol/Cr im vorderen Gyrus Cinguli und im Insellappen. Im Thalamus fand sich im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie ohne Bilirubinerhöhung bei schizophrenen Patienten mit Bilirubinerhöhung eine Verminderung

von NAA/Cr und Myoinositol/Cr. Im Vergleich mit gesunden Probanden zeigten Patienten mit Schizophrenie und erhöhten Bilirubinwerten eine Verminderung der Verhältnisse von NAA/Cr, Cho/Cr und Myoinositol/Cr. Schizophrene Patienten ohne Bilirubinerhöhung hatten im Vergleich mit gesunden Probanden verminderte Werte bei Myoinositol/Cr (52).

1.5 Erniedrigte Bilirubinwerte bei Schizophrenie

In der Literatur (23-25;67) wird auch eine verminderte Anzahl von Plasma- Antioxidantien bei schizophrenen Erkrankten diskutiert. Yao et al. evaluierten in einer Studie männliche schizophrene Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden und entdeckten niedrigere Konzentrationen des gesamten antioxidativen Status (Transferrin, Ceruloplasmin, Albumin, Harnsäure, Ascorbinsäure, Bilirubin und andere) bei den an Schizophrenie Erkrankten. Daraus resultierend formulierten sie die These, dass das beeinträchtigte antioxidative Verteidigungssystem des menschlichen Körpers und als Folge dessen der oxidative Stress eine pathophysiologische Rolle bei Schizophrenie spielen (67).

Der antioxidative Zustand wird als dynamisches Gleichgewicht zwischen antioxidativem System und prooxidativen Faktoren im lebenden Organismus definiert (68). Ein Ungleichgewicht stellt sich dann ein, wenn im Übermaß freie Radikale gebildet werden, die zu oxidativem Stress und in weiterer Folge zu Zellschäden führen. Im Plasma stellt Albumin einen signifikanten Anteil der antioxidativen Kapazität dar (69;70). Bilirubin jedoch ist ein weitaus effektiveres Antioxidans als Albumin. (69)

1.5.1 Bilirubinerniedrigung und antioxidativer Status

Yao et al. (25) untersuchten die Albumin- und Bilirubinwerte von männlichen schizophrenen Patienten mit medikamentöser Therapie (46 Personen) und von männlichen medikamentfreien schizophrenen Patienten (35 Personen) im Vergleich mit gesunden Probanden (31 Personen).

Im Ergebnis waren sowohl die Albumin- als auch die Bilirubinwerte bei den schizophrenen Erkrankten signifikant erniedrigt. Die schizophrenen Patienten mit medikamentöser Therapie wiesen durchschnittliche Bilirubinwerte von 0,31 +/- 0,14 mg/dl auf, die medikamentfreien schizophrenen Patienten hatten ein Durchschnittsbilirubin von 0,33 +/- 0,25 mg/dl und die Werte bei gesunden Probanden lagen durchschnittlich bei 0,44 +/- 0,25 mg/dl. Das Gesamtbilirubin im Plasma zeigte eine marginal signifikante Korrelation mit dem BPRS der medikamentfreien schizophrenen Patienten. Ansonsten konnten keine

Korrelationen zwischen antioxidativen Plasmaproteinen und Schwere der Symptome beobachtet werden (25).

Zusätzlich wurde in der Studie das Verhältnis von demographischen Faktoren und Bilirubinwerten evaluiert. Dabei wurden das Alter, das Alter bei Krankheitsbeginn, die Dauer der Erkrankung, die Behandlungsdauer, die Länge der medikamentfreien Phase und der Body Mass Index (BMI) berücksichtigt. Die gesunden Probanden zeigten eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Gesamtbilirubin, d.h., dass bei den gesunden Probanden mit steigendem Alter höhere Bilirubinspiegel beobachtet wurden. Schizophrene Patienten (mit und ohne Medikamente) zeigten keine Korrelation zwischen Alter und Gesamtbilirubin. Das Durchschnittsalter der gesunden Probanden (39 +/- 7 Jahren) war nicht signifikant unterschiedlich zum Alter der schizophrenen Patienten (35 +/- 10 Jahren). Es wurde keine Korrelation zwischen Bilirubinwerten und BMI, Erkrankungsalter, Erkrankungsdauer, Behandlungsdauer mit Haloperidol oder medikamentfreier Phase (in keiner der Gruppen) festgestellt. Sowohl in der Gruppe der gesunden Probanden als auch in den Gruppen der schizophrenen Patienten hatten Raucher niedrigere Bilirubinwerte (25).

Das Ergebnis der Studie, dass schizophrene Patienten signifikant niedrigere Albumin- und Bilirubinwerte aufweisen als die gesunde Kontrollgruppe, bestärkte die Hypothese, dass ein Defekt im antioxidativen System bei Schizophrenie besteht (71). Der Pathomechanismus wodurch es hierbei zu einer Reduktion von Bilirubin kommt, bleibt jedoch weitgehend unklar. Maes (72;73) stellte die These auf, dass es bei akuten Episoden von Schizophrenie zu Veränderungen von Plasmaproteinen kommt (Akut-Phase-Antwort). Akut-Phase-Proteine, im Besonderen Haptoglobin, IgG, IgM, Fibrinogen, Komplementfaktoren 3 und 4 und einige weitere konnten in signifikant höherem Ausmaß bei schizophrenen, manischen und schwer depressiven Patienten nachgewiesen werden. Die dadurch vermittelte Akut-Phase-Antwort wird einer Studie folgend durch psychotrope Medikamente unterdrückt (72).

Yao et al. kamen zu dem Schluss, dass eine altersabhängige Reduktion von antioxidativen Plasmaproteinen bei an Schizophrenie Erkrankten existiert. Die Gesamtbilirubinwerte korrelierten bei den gesunden Probanden positiv mit dem Alter (Anstieg der Bilirubinwerte); diese altersabhängige Bilirubinzunahme wurde bei schizophrenen Patienten nicht beobachtet. Das Alter ist daher nach Yao et al. ein wichtiger Faktor in

Bezug auf die Potenz des antioxidativen Abwehrsystems bei schizophren Erkrankten. Die Bilirubinreduktion war nicht assoziiert mit demographischen Faktoren wie z.B. der Erkrankungsdauer (25).

Der antioxidative Status kann durch verschiedene Umstände beeinflusst werden; dazu zählen diätetische Maßnahmen, Neuroleptika, wobei diese laut Studie von Yao et al. (25) keinen signifikanten Einfluss auf die Bilirubinwerte hatten, Nikotinabusus und das Alter. In Bezug auf das Rauchen von Zigaretten kamen Yao et al. (25) zu dem Ergebnis, dass Rauchen die Bilirubinwerte, jedoch nicht die Albuminwerte, senkt. Für die Studie hatte dies nur minimale Bedeutung, da, obwohl Bilirubin das deutlich effektivere Antioxidans als Albumin ist, Bilirubin unter 5 % und Albumin mehr als 40 % der Gesamtplasmaantioxidantien ausmacht (69) und Nikotinabusus daher nur eine untergeordnete Rolle bezüglich der Veränderungen der antioxidativen Plasmaproteine spielt (25).

Weiterer Gegenstand der Studie war die Korrelation zwischen antioxidativem Status und Psychosen. Yao et al. kamen in einer früheren Studie zu dem Resultat, dass eine signifikante inverse Korrelation zwischen antioxidativem Gesamtplasmastatus und verschiedenen Psychopathologien bei medikamentfreien schizophrenen Patienten existiert (74). Eine positive Korrelation fand sich in der aktuellen Studie zwischen Gesamtbilirubin und BPRS scores bei medikamentfreien schizophrenen Patienten. Die gesunden, nicht an Schizophrenie erkrankten Probanden wiesen in der Studie von Yao et al. (25) eine Zunahme des Bilirubins im Alter auf. Diese vermehrte Bilirubinproduktion könnte ein gesteigerter antioxidativer Verteidigungsmechanismus gegen altersbedingten oxidativen Stress sein (25). Der Zusammenhang zwischen Gesamtbilirubin und BPRS scores könnte den erhöhten Bedarf von Antioxidantien gegen oxidativen Stress widerspiegeln und als Erklärung dafür dienen, dass im Gegensatz zu den gesunden Probanden bei schizophrenen Patienten die Bilirubinspiegel im Alter nicht ansteigen (25). Bei schizophrenen Patienten wurden zudem niedrigere Werte von Vitamin C (75) und Vitamin E (76), beide Vertreter des antioxidativen Verteidigungssystems, beobachtet. Yao et al. postulierten zusammenfassend eine reduzierte antioxidative Kapazität bei schizophrenen Patienten (67;77).

1.5.2 Weitere Studien – Defekt im antioxidativen System bei Schizophrenie

Den Ergebnissen der Studien von Yao et al. folgend (25;67;77;78) untersuchten Reddy et al., ob schizophrene Patienten ohne Medikation in der ersten psychotischen Episode veränderte Werte von Albumin, Bilirubin und Harnsäure verglichen mit gesunden Probanden und bipolaren sowie depressiven Patienten aufweisen. Zu diesem Zweck wurden 31 Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis (erstmalige Psychose), 12 depressive und bipolare Patienten und 40 gesunde Probanden evaluiert. Die Studienteilnehmer wiesen keine vorherige antipsychotische Medikation, keinen Substanzmissbrauch und keine neurologische Erkrankung auf. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in Alter und Größe. Das durchschnittliche Gewicht, der BMI und die Ausbildungszeiten waren in der gesunden Kontrollgruppe signifikant höher (24).

Die Ergebnisse der Studie besagten, dass schizophrene Patienten in der ersten Episode signifikant niedrigere Werte von Albumin, Bilirubin und Harnsäure im Vergleich mit der Kontrollgruppe hatten. Der Bilirubinwert betrug bei den schizophrenen Patienten 0,52 +/- 0,3 mg/dl, während die gesunden Probanden im Durchschnitt Bilirubin von 0,75 +/- 0,49 mg/dl aufwiesen. Die Werte der bipolaren und depressiven Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede zu den Werten der Kontrollgruppe. Es konnte weder eine Korrelation zwischen Alter und Plasmaantioxidantien noch zwischen BMI und Plasmaantioxidantien beobachtet werden. Allerdings fanden sich Unterschiede in der Geschlechterverteilung. Die Bilirubinwerte bei männlichen schizophrenen Patienten waren signifikant höher als bei weiblichen schizophrenen Patienten. Im Vergleich zu den gesunden Probanden konnte ein Trend Richtung höherer Bilirubinwerte bei männlichen gesunden Probanden festgestellt werden. Schizophrene Frauen hatten ein signifikant niedrigeres Bilirubin als gesunde Probanden; schizophrene Männer wiesen auch ein niedrigeres Bilirubin als gesunde Probanden auf – dieser Unterschied war jedoch nur marginal (24).

Es konnten keine Altersabhängigkeiten - vergleiche Yao et al. (25) - beobachtet werden. Die Verbindung von Schizophrenie und oxidativem Stress wurde erneut postuliert (24).

Pae et al. (23) lieferten weitestgehend eine Bestätigung der Ergebnisse von Yao et al. und Reddy et al. (24;25;78). Die durchgeführte Studie verglich die antioxidativen Werte (Albumin, Gesamtbilirubin und Harnsäure) von medikamentfreien schizophrenen Patienten in der ersten Episode (47 Patienten), Patienten, die mit Risperidon behandelt wurden (55 Patienten) und gesunden Probanden (68 Personen). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht oder Raucheranamnese. Signifikant unterschiedlich zwischen den drei Gruppen waren jedoch das Alter und der BMI.

Alter und BMI standen im Ergebnis weder in den Patientengruppen noch in der Kontrollgruppe mit den individuellen antioxidativen Werten (Albumin, Gesamtbilirubin und Harnsäure) in Zusammenhang. Die Bilirubinwerte waren bei den Patienten (0,5 +/- 0,3 mg/dl) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (0,7 +/- 0,3 mg/dl) signifikant erniedrigt. Kein Unterschied war sichtbar zwischen den medikamentfreien Patienten in der ersten Episode und den Patienten, die mit Risperidon behandelt wurden. Bei den Patienten mit vornehmlich negativer Symptomatik war das Bilirubin signifikant erniedrigt. Die männlichen Patienten zeigten marginal signifikant höhere Bilirubinwerte als die weiblichen Patienten. Es konnte keine Relation zwischen Nikotinabusus und Bilirubinveränderung bei den schizophrenen Patienten beobachtet werden (23).

1.6 Erhöhte Bilirubinwerte bei akuten vorübergehenden psychotischen Störungen, unauffällige Bilirubinwerte bei Schizophrenie und schizoaffektiven Störungen

Eine retrospektive Studie von Bach et al. untersuchte die Bilirubinwerte von psychiatrischen Patienten - unter anderem von Patienten, die an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis leiden und unterschied dabei in dieser Patientengruppe die einzelnen diagnostischen Untergruppen, da diese laut Autoren hinsichtlich Ätiologie und Umweltfaktoren differenziert zu betrachten sind. Besonderes Augenmerk galt dabei der akuten vorübergehenden psychotischen Störung (F 23 ICD-10) (20).

Im Rahmen der Studie wurden die Bilirubinwerte von 325 Patienten evaluiert. Im Vorhinein ausgeschlossen wurden Patienten mit psychiatrischen Störungen organischer Ursache, Patienten mit Alkoholabusus oder sonstigem Substanzmissbrauch und Patienten mit erhöhten Werten von ALT, AST, GGT sowie AP. Die Studienteilnehmer wurden unterteilt in Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (F2 ICD-10: 167 Patienten; davon 49 % Männer, 51 % Frauen), affektive Störungen (F3 ICD-10: 89 Patienten; davon 41 % Männer, 59 % Frauen), neurotische Störungen (F4 ICD-10: 38 Patienten; davon 46 % Männer, 54 % Frauen) und Persönlichkeitsstörungen (F6 ICD-10: 25 Patienten; davon 54 % Männer, 55 % Frauen). Alle anderen nicht-organischen Störungen wurden unter der Kategorie andere Störungen (F5, F8, F9 ICD-10: 6 Patienten; davon 50 % Männer, 50 % Frauen) subsumiert. Bei den Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis wurden zusätzlich unterschieden: paranoide Schizophrenie (F 20.0 ICD-10: 88 Patienten; davon 45 % Männer, 55 % Frauen), akute vorübergehende psychotische Störungen (F 23.0 ICD-10: 31 Patienten; davon 52 % Männer, 47 % Frauen), schizoaffektive Störungen (F25 ICD-10: 22 Patienten; davon 50 % Männer, 50 % Frauen) und (zusammengefasst) andere schizophrene Krankheitsbilder (Hebephrene, Katatone, Undifferenzierte Schizophrenie, Postschizophrene Depression, Schizophrenes Residuum, schizotype Störungen und anhaltende wahnhaftige Störungen: 26 Patienten; davon 54 % Männer, 46 % Frauen) (20).

Im Ergebnis wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtbilirubinwerte zwischen den einzelnen diagnostischen Gruppen (F2, F3, F4, F6, F5, F8, F9) beschrieben.

Bei den Untergruppen aus dem schizophrenen Formenkreis jedoch wurden signifikante Unterschiede beim Bilirubin beobachtet. Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (F23 ICD-10) wiesen höhere Bilirubinwerte auf als Patienten aus anderen Subgruppen des schizophrenen Formenkreises. Patienten mit paranoider Schizophrenie und schizoaffektiven Störungen hatten niedrigere Bilirubinwerte als alle anderen F2-Untergruppen. Im Vergleich mit der Gesamtheit der Patienten, die nicht-schizophrenen Patienten eingeschlossen (F2, F3, F4, F6, F5, F8, F9) hatten Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (F23 ICD-10) höhere Bilirubinwerte. Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (F23 ICD-10) und Patienten mit anderen schizophrenen Störungen (F20.1, F20.2, F20.3, F20.4, F20.5, F21, F22) wiesen zudem eine erhöhte Häufigkeit von erhöhtem Bilirubin als Patienten mit paranoider Schizophrenie und schizoaffektiven Störungen auf. Weiters wurde bei Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen und Patienten mit anderen schizophrenen Störungen eine größere Häufigkeit von erhöhtem Bilirubin als bei allen anderen diagnostischen Gruppen beobachtet (20).

Das Alter, die Erkrankungsdauer und die Zeitspanne seit dem ersten Krankenhausaufenthalt haben dieser Studie folgend keinen Einfluss auf die Bilirubinwerte der Patienten. Auch Medikamente können nicht als Erklärung für den signifikanten Unterschied zwischen akut polymorphen Psychosen und der Subgruppe der anderen schizophrenen Störungen herangezogen werden (20).

In Bezug auf das konjugierte Bilirubin ist festzuhalten, dass bei allen Patienten mit erhöhtem Gesamtbilirubin und akuten vorübergehenden psychotischen Störungen das konjugierte Bilirubin bestimmt wurde. Bei sieben von diesen zehn Patienten war das konjugierte Bilirubin erhöht; sie hatten ebenso erhöhtes unkonjugiertes Bilirubin. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Häufigkeit von erhöhtem konjugiertem Bilirubin zwischen Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen und Patienten mit anderen schizophrenen Störungen (20).

Zusammenfassend ist die Aussage der Bach- Studie (20), dass es keinen generellen Zusammenhang zwischen erhöhten Bilirubinwerten und Erkrankungen aus dem schizophrenen Spektrum zu geben scheint; bei Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (F23 ICD-10) wird jedoch erhöhtes Gesamtbilirubin und eine

größere Häufigkeit von erhöhtem Bilirubin im Vergleich mit den anderen Untergruppen und der Gesamtheit der untersuchten Patienten beobachtet, was die Hypothese nahelegt, dass erhöhte Bilirubinwerte nur mit akuten polymorphen Psychosen in Verbindung stehen könnten (20).

Bach et al. nehmen in ihren Ausführungen Bezug auf die postulierten Zusammenhänge von Schizophrenie und GS. In der Studie werden bei der Mehrzahl der Patienten mit erhöhtem Bilirubin und akuten vorübergehenden psychotischen Störungen auch erhöhte Werte von konjugiertem Bilirubin beobachtet. Eine defekte UDP- Glukuronyltransferase würde jedoch zu niedrigeren Werten an konjugiertem Bilirubin führen, was zum Schluss herangezogen wird, dass das GS nicht als ursächlich für erhöhte Bilirubinwerte bei Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen anzusehen ist (20).

1.7 Fokus der durchgeführten Studie

Der Fokus der an der Universitätsklinik für Psychiatrie durchgeführten retrospektiven Datenanalyse lag auf der Evaluierung der Bilirubinwerte von schizophrenen und schwer depressiv erkrankten Patienten. Zeitgleich wurden bio- und psychometrische Parameter sowie soziodemographische Faktoren berücksichtigt. Die in der Literatur dargestellten unterschiedlichen Studienergebnisse und Erklärungsmodelle dienten als Grundlage für die Ausführung der Studie und der Diskussion der nachstehenden Ergebnisse. Wie in der Literaturübersicht angeführt, existieren die unterschiedlichsten Forschungsergebnisse zu Bilirubinwertveränderungen und psychiatrischen Störungen, im Besonderen bei Patienten mit Schizophrenie. Zudem gibt es Studien, die neben den allgemein bekannten Parametern für oxidativen und psychischen Stress auch Bilirubin als Indikator heranziehen. Die vorliegende Studie hatte einerseits den Schwerpunkt, die möglichen Veränderungen im Bilirubinhaushalt bei schizophrenen und schwer depressiven Patienten zu evaluieren, andererseits mit Hilfe von Stressparametern einen eventuellen Zusammenhang zwischen Bilirubin und oxidativem bzw. psychischem Stress zu entdecken. Zur Evaluierung physiologischer Stressparameter wurden beispielsweise der Blutdruck und die Pulsfrequenz bei Aufnahme und Entlassung dokumentiert und in den Ergebnissen deskriptiv dargestellt. Zur Quantifizierung des Schweregrades der psychiatrischen Erkrankung wurde auch Augenmerk auf den Clinical Global Impression Scale/ Severity of Illness (CGI-S) bei Aufnahme und Entlassung gelegt. Zusätzlich wurden die psychiatrischen Komorbiditäten, die Aufenthaltsdauer und die Unterbringung nach Unterbringungsgesetz (UbG) erhoben und in die statistischen Auswertungen miteinbezogen. Neben diesen speziellen Patientendaten flossen auch die soziodemographischen Daten (Geschlecht und Alter) in die Berechnungen mit ein. Da es in der Literatur Hinweise auf einen Einfluss des BMI und der Raucheranamnese auf den Bilirubinhaushalt gibt, wurden diese Parameter ebenfalls evaluiert und statistisch ausgewertet.

2 Methoden

Alle Patienten, welche im Zeitraum von 1.11.2007 bis 31.10.2009 auf Grund einer schizophrenen Erkrankung bzw. einer schweren depressiven Episode an der Universitätsklinik für Psychiatrie in Graz stationär in Behandlung waren, wurden einer retrospektiven Datenanalyse unterzogen. Es konnten dabei 54 Patienten mit schizophrenen Erkrankungen erfasst werden, wovon 31 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Bei vier Patienten kam es dabei zu mehrfachen Aufnahmen innerhalb des angegebenen Zeitraumes. Die übrigen 23 Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis wurden auf Grund der Ausschlusskriterien nicht in die Studie miteinbezogen (Ausschlusskriterien siehe unten). Bei der Patientengruppe mit der Diagnose der schweren depressiven Episode wurden von den 371 erfassten Patienten 157 aus der Datenanalyse ausgeschlossen; 214 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien; Davon waren bei 20 Patienten mehrfache Aufnahmen zu verzeichnen.

In die Datenanalyse eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Schizophrenie (ICD-10 F20.0 – F20.9) bzw. mit einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis (F22, F23) und Patienten mit der Diagnose einer schweren Depression (ICD-10 F32.2, F32.3, F33.2, F33.3). Ausgeschlossen wurden Patienten mit Lebererkrankungen (z.B. Gilbert Syndrom) bzw. erhöhten Leberfunktionsparametern (GGT, AST, ALT) im Aufnahmelabor, Patienten mit Substanzmissbrauch (Alkohol, illegale Drogen), Patienten mit hämolytischen Erkrankungen sowie Patienten mit einer schizoaffektiven Störung.

Zur Erhebung der notwendigen Patientendaten wurden die Krankengeschichten der insgesamt in der Studie inkludierten 245 Patienten ausgehoben und der Analyse unterzogen. Besonderes Augenmerk galt dabei dem Bilirubinparameter im Serum (Bilirubin gesamt) zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung sowie dem Bilirubinparameter im Harn (HTS-Bili, HTS-Ubg) zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme konnten die Bilirubinwerte bei jedem Patienten evaluiert werden. Zum Entlassungszeitpunkt waren die Bilirubinwerte im Serum und im Harn sowie die Urobilinogenwerte nur vereinzelt verfügbar und konnten deshalb nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen werden. Der Grenzwert für ein physiologisch

erhöhtes Bilirubin im Serum wurde bei Werten über 1,20 mg/dl (Referenzbereich: 0,10 – 1,20 mg/dl) festgesetzt. Die labormedizinischen Methoden, die für die Bestimmung der Werte von Bilirubin im Serum, HTS-Bilirubin und HTS-Urobilinogen verwendet wurden, sind die an der Universitätsklinik Graz eingesetzten Standardmethoden. In einem Zentrallabor werden die Gesamtbilirubinkonzentrationen in einem vollautomatischen klinischen Analysator, dem MODULAR System (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) ermittelt. Dabei wird Diazo Reagenz, das 2,5-Dichlorophenyldiazonium Tetrafluorborat (DPD) beinhaltet, verwendet.

Zusätzlich zu den soziodemographischen Daten (Alter und Geschlecht) wurden biometrische Daten (Größe, Gewicht, BMI), physiologische Daten (Blutdruck und Pulsfrequenz – jeweils bei Aufnahme und Entlassung) sowie krankheitsrelevante Daten (CGI-S bei Aufnahme und Entlassung, psychiatrische Komorbiditäten, Aufenthaltsdauer und Unterbringung im geschützten Bereich) erhoben. Des Weiteren wurden die Leberwerte ALT, AST, GGT und die Raucheranamnese dokumentiert. Nur vereinzelt konnte der Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung eruiert werden; dies ergab jedoch nur einen lückenhaften Datensatz, sodass diese Daten keinen Eingang in die statistische Auswertung fanden. Die Erhebung der Bilirubinwerte und der psychometrischen (CGI-S z.B.) sowie biometrischen Parameter (Puls und Blutdruck z.B.) diente der Evaluierung einer Verbindung zwischen Bilirubinwerten und dem Ausmaß des psychischen und/oder oxidativen Stresses.

Berechnet wurden die Geschlechterverteilung, das durchschnittliche Alter der Patienten, die durchschnittliche Behandlungsdauer, die Anzahl der Unterbringungen nach UbG, der durchschnittliche Schweregrad der Erkrankung (CGI-S), die psychiatrischen Komorbiditäten, die Verteilung der biometrischen Daten sowie die Verteilung der Bilirubinwerte. Die Parameter wurden in einer Excel-Mappe erfasst und anschließend für die statistischen Berechnungen mit Excel 2003 bearbeitet bzw. zur weiteren statistischen Auswertung ins Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 16.0) transferiert. Da die Bilirubinverteilung nicht einer Normalverteilung entsprach, wurde eine Logarithmierung vorgenommen. Mit Hilfe eines Histogrammes und des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde die Normalverteilung der logarithmierten Bilirubinwerte bestätigt. Anschließend wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. In die Regression gingen als Parameter der CGI-S bei Aufnahme, der BMI, das HTS-

Urobilinogen bei Aufnahme, die Aufenthaltsdauer, die psychiatrischen Komorbiditäten, die Unterbringung nach UbG, das Alter, das Geschlecht, die Pulsfrequenz, die Raucheranamnese und psychotische Zustände ein. Zusätzlich wurden Kreuztabellen und der Chi-Quadrat-Test verwendet. Als Signifikanzgrenze wurde $p < 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Überblick

Die nachstehende Tabelle dient zur ersten Übersicht (Tabelle 1: Soziodemographische Daten und Bilirubinwerte der depressiv und schizophren Erkrankten).

In den weiteren Kapiteln werden die Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse im Detail beschrieben. Zur besseren Veranschaulichung finden sich im Anhang Tabellen für einzelne Ergebnisparameter. Im Text sind Verweise auf die tabellarischen Darstellungen im Anhang angegeben.

Parameter	F2	F3	Gesamt
Anzahl Patienten Gesamt	31	214	245
Anzahl Patienten (Frauen/Männer)	(10/21)	(152/62)	(162/83)
Mittelwert Alter in Jahren Gesamt	35,68	45,97	44,67
Mittelwert Alter in Jahren (Frauen/Männer)	(36,2/35,4)	(46,3/45,1)	(45,9/42,6)
Anzahl Patienten mit erhöhten Gesamtbilirubin	4	23	27
Median Gesamtbilirubin mg/dl alle Patienten	0,66	0,61	0,61
Median Gesamtbilirubin mg/dl (Frauen/Männer)	(0,67/0,54)	(0,53/0,75)	(0,54/0,74)

Tabelle 1: Soziodemographische Daten und Bilirubinwerte der depressiv und schizophren Erkrankten

3.2 ICD- 10 Diagnosen und Geschlechterverhältnis

Im Rahmen der Studie wurden Patienten mit der Diagnose Schizophrenie (ICD-10 F20.0 – F20.9) bzw. mit Diagnosen aus dem schizophrenen Spektrum (F22, F23) und Patienten mit der Diagnose einer schweren Depression (ICD-10 F32.2, F32.3, F33.2, F33.3) einer retrospektiven Datenanalyse unterzogen.

3.2.1 F2 Diagnosen und Geschlechterverhältnis

Die Diagnosen gliederten sich in der Gruppe F2 (31 Patienten: davon 10 Frauen und 21 Männer) wie folgt auf (siehe Anhang Tabelle 4: ICD-10 F2 Diagnosen und Geschlechterverteilung)

1. Paranoide Schizophrenie (F20.0): 19 Patienten (davon 6 Frauen und 13 Männer),
2. Hebephrene Schizophrenie (F20.1): 2 Patienten (davon 1 Frau und 1 Mann),
3. undifferenzierte Schizophrenie (F20.3): 1 Patient (1 Mann),
4. schizophrenes Residuum (F20.5): 3 Patienten (davon 1 Frau und 2 Männer),
5. sonstige Schizophrenie (F20.8): 2 Patienten (davon 1 Frau und 1 Mann),
6. Schizophrenie (nicht näher bezeichnet- F20.9): 1 Patient (1 Mann),
7. Wahnhafte Störung (F22.0): 2 Patienten (davon 1 Frau und 1 Mann) und
8. akute schizophreniforme psychotische Störung (F 23.2): 1 Patient (1 Mann).

3.2.2 F3 Diagnosen und Geschlechterverhältnis

In der Gruppe F3 (214 Patienten: davon 152 Frauen und 62 Männer) wurden die Patienten diagnostisch in folgende Subgruppen unterteilt (siehe Anhang Tabelle 5: ICD-10 F3 Diagnosen und Geschlechterverteilung)

1. Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2): 94 Patienten (davon 66 Frauen und 28 Männer),
2. schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3): 22 Patienten (davon 15 Frauen und 7 Männer),

3. rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome (F33.2): 82 Patienten (davon 59 Frauen und 23 Männer) und
4. rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen (F33.3): 16 Patienten (davon 12 Frauen und 4 Männer).

3.3 Alter

Das Durchschnittsalter betrug bei der Gesamtzahl der Patienten 44,7 +/- 15,4 Jahre (minimal: 17, maximal 84); in der Gruppe F2 durchschnittlich 35,7 +/- 10,3 Jahre (minimal: 21, maximal: 63), in der Gruppe F3 durchschnittlich 46 +/- 15,7 Jahre (minimal: 17, maximal: 84).

In der Gruppe F2 lag das Durchschnittsalter bei den Frauen bei 36,2 +/- 10,7 Jahre (minimal: 27, maximal: 63) und bei den Männern bei 35,4 +/- 10,3 Jahre (minimal: 21, maximal: 57).

In der Gruppe F3 betrug das durchschnittliche Alter bei den Frauen 46,3 +/- 14,9 Jahre (minimal: 20, maximal: 84) und bei den Männern 45,1 +/- 17,5 Jahre (minimal: 17, maximal: 76).

3.4 Aufenthaltsdauer und Unterbringung (UbG)

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts lag für die beiden Gruppen (245 Patienten) bei 28,7 +/- 19 Tagen (minimal: 1, maximal: 131). In der Gruppe F2 lag der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt bei 23,9 +/- 24,3 Tagen (minimal: 2, maximal: 131). In der Gruppe F3 betrug der stationäre Aufenthalt im Durchschnitt 29,4 +/- 18,1 Tage (minimal: 1, maximal: 101). (siehe Anhang Tabelle 6: Aufenthaltsdauer beider Diagnosegruppen)

Bei 11 Patienten konnte der UbG Status nicht erhoben werden (5 Patienten aus der Gruppe F2, davon 1 Frau und 4 Männer sowie 6 Patienten aus der Gruppe F3, davon 5 Frauen und 1 Mann).

113 Patienten, dies entspricht 48,3 % von 234 Patienten wurden im Rahmen des stationären Aufenthalts nach den Bestimmungen des Unterbringungsgesetzes (UbG) im geschützten Bereich behandelt. Die untergebrachten Patienten setzten sich zu 6 % aus der Gruppe F2 und zu 42,3 % aus der Gruppe F3 zusammen.

Von den 113 untergebrachten Patienten entfielen 14 Patienten, davon 3 Frauen und 11 Männer auf die Gruppe F2 und 99 Patienten, davon 63 Frauen und 36 Männer auf die Gruppe F3. Innerhalb der diagnostischen Gruppen waren damit 11,5 % Frauen und 42,3 % Männer in der Gruppe F2 und 30,3 % Frauen und 17,3 % Männer in der Gruppe F3 nach dem UbG untergebracht. (siehe Anhang Tabelle 7: Häufigkeit der nach UbG behandelten Diagnosegruppen)

3.5 Schweregrad der Erkrankung – Clinical Global Impression Scale-Severity of Illness (CGI-S)

Der CGI-S Score wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung der Patienten zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung evaluiert. Von den 245 Patienten konnten die Daten zum CGI-S bei der Aufnahme in 34 Fällen und bei der Entlassung in 33 Fällen nicht erhoben werden.

Zum Aufnahmezeitpunkt lag der CGI-S bei 211 Patienten im Durchschnitt bei 5,8 +/- 0,5 Punkten (Frauen: 5,7 +/- 0,5 Punkte, Männer: 5,8 +/- 0,4 Punkte). Bei den Patienten der Gruppe F2 lag der durchschnittliche CGI-S zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 5,8 +/- 0,5 Punkten (Frauen: 5,9 +/- 0,4 Punkte, Männer: 5,7 +/- 0,5 Punkte). In der Gruppe F3 wiesen die Patienten auch einen durchschnittlichen CGI-S von 5,8 +/- 0,5 Punkten auf, wobei im Durchschnitt Frauen einen CGI-S von 5,7 +/- 0,5 Punkten und Männer einen CGI-S von 5,8 +/- 0,4 Punkten hatten. (siehe Anhang Tabelle 8: CGI-S bei Aufnahme bei beiden diagnostischen Gruppen)

Zum Zeitpunkt der Entlassung lag der CGI-S bei 212 Patienten im Durchschnitt bei 4,2 +/- 0,6 Punkten (Frauen: 4,1 +/- 0,6 Punkte, Männer: 4,2 +/- 0,6 Punkte). Bei den Patienten der Gruppe F2 lag der durchschnittliche CGI-S zum Zeitpunkt der Entlassung bei 4,3 +/- 0,6 Punkten (Frauen: 4,3 +/- 0,5 Punkte, Männer: 4,4 +/- 0,5 Punkte). In der Gruppe F3 wiesen die Patienten einen durchschnittlichen CGI-S von 4,1 +/- 0,6 Punkten auf, wobei im Durchschnitt Frauen einen CGI-S von 4,1 +/- 0,6 Punkten und Männer einen CGI-S von 4,2 +/- 0,6 Punkten hatten. (siehe Anhang Tabelle 9: CGI-S bei Entlassung bei beiden diagnostischen Gruppen)

3.6 Psychiatrische Komorbiditäten

Bei 240 Patienten (n=245) konnten Daten zu psychiatrischen Komorbiditäten erfasst werden. Von den 240 Patienten wiesen 59 Patienten, davon 48 Frauen und 11 Männer eine psychiatrische Begleiterkrankung auf. In der Gruppe F2 (30 Patienten) wurden bei 6 Patienten, davon 3 Frauen und 3 Männer, zusätzliche psychiatrische Erkrankungen diagnostiziert. In der Gruppe F3 (210 Patienten) wiesen 53 Patienten, davon 45 Frauen und 8 Männer, eine psychiatrische Begleiterkrankung auf.

Nach Aufgliederung der psychiatrischen Subgruppen nach ICD-10 ergab sich folgendes Ergebnis.

In der Gruppe F2 fanden sich unter den 6 Patienten mit zusätzlichen psychiatrischen Begleiterkrankungen

1. 1 Patient (weiblich) mit Diagnose aus der Gruppe F06 (Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit),
2. 1 Patient (männlich) mit der zusätzlichen Diagnose F20.4 (Postschizophrene Depression),
3. 3 Patienten (1 Frau und 2 Männer) mit Diagnosen aus der Gruppe F42 (Zwangsstörungen) und
4. 1 Patient (weiblich) mit Diagnose aus der Gruppe F60 (Spezifische Persönlichkeitsstörungen).

In der Gruppe F3 fanden sich unter den 53 Patienten mit zusätzlichen psychiatrischen Begleiterkrankungen

1. 3 Patienten (1 Frau und 2 Männer) mit Diagnosen aus den Gruppen F01 (Vaskuläre Demenz) und F02 (Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten),
2. 11 Patienten (11 Frauen) mit Diagnosen aus der Gruppe F1 (psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen, wobei Patienten mit Missbrauch von Alkohol oder illegalen Drogen ausgeschlossen wurden),
3. 2 Patienten (1 Frau und 1 Mann) mit zusätzlichen Diagnosen aus der Gruppe F3 (Affektive Störungen: F 34.1)
4. 22 Patienten (19 Frauen und 3 Männer) mit Diagnosen aus der Gruppe F4 (Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen),
5. 5 Patienten (4 Frauen und 1 Mann) mit Diagnosen aus der Gruppe F5 (Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren) und
6. 10 Patienten (9 Frauen und 1 Mann) mit Diagnosen aus der Gruppe F6 (Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen).

3.7 Biometrische Daten: Blutdruck und Puls

Sowohl der Blutdruck als auch der Puls wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung gemessen und aufgezeichnet. Bei 13 Patienten konnte der Blutdruck bei der Aufnahme und bei 12 Patienten bei der Entlassung nicht erhoben werden. Die Pulsfrequenz wurde ebenso bei der Aufnahme bei 13 Patienten und bei der Entlassung bei 12 Patienten nicht dokumentiert. Damit verbleiben 232 relevante Daten bei Aufnahme und 233 relevante Daten bei Entlassung.

Die Blutdruckwerte betragen bei den Patienten der Gruppe F2 zum Zeitpunkt der Aufnahme systolisch 123 +/- 15 mmHg und diastolisch 80 +/- 12 mmHg und bei den Patienten der Gruppe F3 systolisch 130 +/- 20 mmHg und diastolisch 87 +/- 45 mmHg. (siehe Anhang Tabelle 10: Blutdruck bei Aufnahme bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht)

Zum Zeitpunkt der Entlassung hatten die schizophrenen Patienten durchschnittliche Blutdruckwerte von systolisch 114 +/- 11 mmHg und diastolisch 75 +/- 10 mmHg; die

schwer depressiven Patienten wiesen im Durchschnitt Werte von systolisch 122 +/- 16 mmHg und diastolisch 81 +/- 10 mmHg auf. (siehe Anhang Tabelle 11: Blutdruck bei Entlassung bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht) Festzuhalten ist, dass der Blutdruck im Durchschnitt bei allen Patienten bei der Entlassung niedriger war als bei der Aufnahme.

In der Gruppe F2 war der durchschnittliche Puls zum Zeitpunkt der Aufnahme 89 +/- 20 Schläge pro Minute; bei den Patienten der Gruppe F3 betrug der Puls zum Zeitpunkt der Aufnahme im Durchschnitt 81 +/- 13 Schläge pro Minute. (siehe Anhang Tabelle 12: Pulsfrequenz bei Aufnahme bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht)

Bei der Entlassung lag der Durchschnittswert für die Pulsfrequenz in der Gruppe F2 bei 92 +/- 14 Schlägen pro Minute und in der Gruppe F3 bei 85 +/- 14 Schlägen pro Minute. (siehe Anhang Tabelle 13: Pulsfrequenz bei Entlassung bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht)

Es ist auffällig, dass der Puls bei der Entlassung erhöht war. Nur bei den männlichen Patienten der Gruppe F2 war die Pulsfrequenz bei der Aufnahme höher als bei der Entlassung.

3.8 Body Mass Index (BMI)

Der BMI wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten ermittelt. In 29 Fällen konnten keine Daten zum BMI erhoben werden, womit 216 relevante Datensätze in die Berechnungen einfließen. Zum Aufnahmezeitpunkt lag der BMI bei 216 Patienten im Durchschnitt bei 24,8 +/- 5,6 (Frauen: 24,7 +/- 6,2, Männer: 25 +/- 4,1). Bei den Patienten der Gruppe F2 lag der durchschnittliche BMI zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 25,3 +/- 3,5 (Frauen: 25,5 +/- 7,6, Männer: 25,2 +/- 3,8). In der Gruppe F3 wiesen die Patienten einen durchschnittlichen BMI von 24,7 +/- 5,7 auf, wobei Frauen durchschnittlich einen BMI von 24,6 +/- 6,1 und Männer durchschnittlich einen BMI von 24,9 +/- 4,3 hatten. (siehe Anhang Tabelle 14: BMI bei Aufnahme beider Diagnosegruppen)

3.9 Raucheranamnese

In beiden Gruppen wurden die Patienten in Raucher und Nichtraucher unterteilt. Bei 35 Patienten (25 Frauen, 10 Männer) konnte keine Raucheranamnese erfasst werden, womit 210 relevante Datensätze verbleiben. Es fand sich unter den Patienten aus beiden diagnostischen Gruppen 75 Raucher (35,7 %) und 135 Nichtraucher (64,3 %). (siehe Anhang Tabelle 15: Häufigkeiten Raucher/Nichtraucher beider Diagnosegruppen (n=210))

In der Gruppe F2 konnten 11 männliche Raucher sowie 14 Nichtraucher, davon 8 Frauen und 6 Männer evaluiert werden. (siehe Anhang Tabelle 15: Häufigkeiten Raucher/Nichtraucher beider Diagnosegruppen (n=210))

Prozentuell ergab dies, dass in der Subgruppe F2 44 % Raucher und 56 % Nichtraucher waren.

In der Gruppe F3 lag die prozentuelle Verteilung bei 34,6 % Raucher und 65,4 % Nichtraucher, d.h. dass 64 Patienten rauchten (davon 41 Frauen und 23 Männer) und 121 Patienten nicht rauchten (davon 88 Frauen und 33 Männer). (siehe Anhang Tabelle 15: Häufigkeiten Raucher/Nichtraucher beider Diagnosegruppen (n=210))

3.10 Bilirubinwerte

Von den insgesamt 245 Patienten hatten 27 Patienten erhöhte Bilirubinwerte über 1,2 mg/dl im Serum. In der Gruppe der Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis wiesen 4 Patienten erhöhte Bilirubinwerte im Serum auf, die übrigen 27 Patienten hatten Werte im Normbereich. Von den 214 Patienten in der Gruppe der schwer Depressiven wiesen 23 Patienten ein erhöhtes Bilirubin im Serum auf, bei 191 Patienten lagen die Bilirubinwerte im Normbereich. (Abbildung 1)

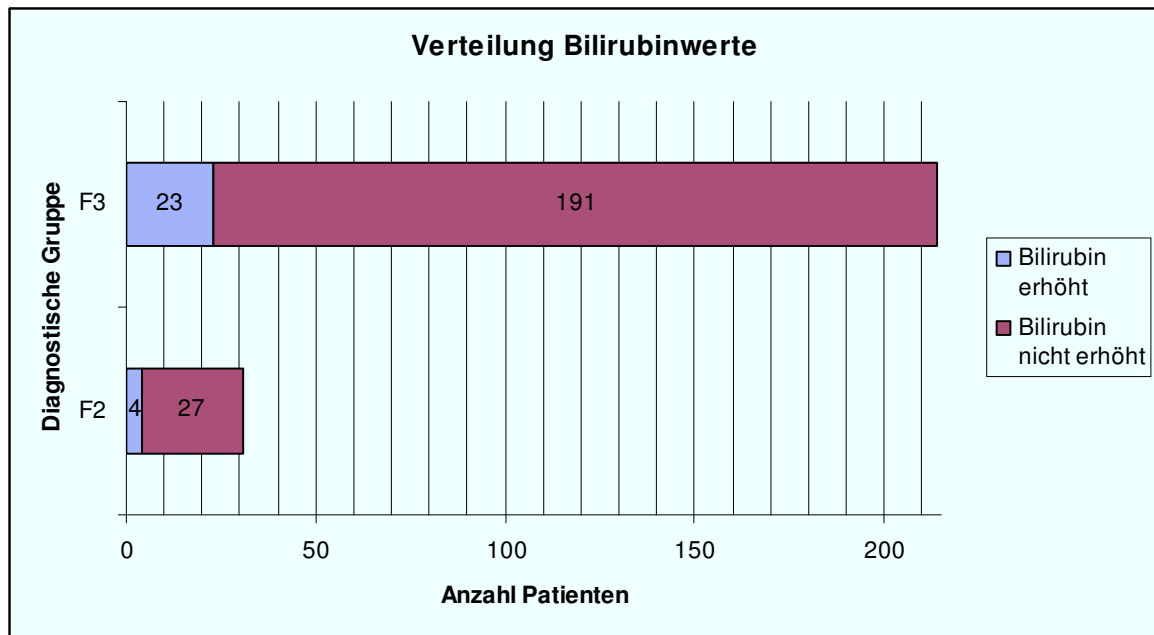


Abbildung 1: Verteilung der Bilirubinwerte

Der Median für Bilirubin in der Gruppe F2 lag bei 0,66 mg/dl; Frauen hatten ein durchschnittliches Bilirubin von 0,67 mg/dl, Männer hatten im Durchschnitt Werte von 0,54 mg/dl. Der Median für Bilirubin in der Gruppe F3 lag bei 0,61 mg/dl; Frauen hatten ein durchschnittliches Bilirubin von 0,53 mg/dl, Männer hatten im Durchschnitt Werte von 0,75 mg/dl. Die minimalen und maximalen Bilirubinwerte sowohl für die gesamten Gruppen F2 und F3 als auch die geschlechtsbezogenen minimalen und maximalen Bilirubinwerte sind tabellarisch aufgeführt. (Tabelle 2: Median und Range der Bilirubinwerte der einzelnen diagnostischen Gruppen und geschlechtsspezifische Unterschiede)

Diagnostische Gruppen	Gesamt	Gesamt	Frauen	Frauen	Männer	Männer
	Median	Range in mg/dl min. ... max.	Median	Range in mg/dl min. ... max.	Median	Range in mg/dl min. ... max.
F2	0,66	0,26 ... 3,35	0,67	0,26 ... 1,11	0,54	0,27 ... 3,35
F3	0,61	0,1 ... 2,77	0,53	0,1 ... 2,41	0,75	0,32 ... 2,77
Gesamt	0,61	0,1 ... 3,35	0,54	0,1 ... 2,41	0,74	0,27 ... 3,35

Tabelle 2: Median und Range der Bilirubinwerte der einzelnen diagnostischen Gruppen und geschlechtsspezifische Unterschiede

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden diagnostischen Gruppen festgestellt werden. (Mittels exaktem Test nach Fisher konnte eine 2-seitige exakte Signifikanz von 0,758 ermittelt werden.)

3.11 Einflussfaktoren

Im Rahmen der multiplen linearen Regression wurde der Parameter Gesamtbilirubin im Serum als abhängige Variable mit den denkbaren Einflussfaktoren in Verbindung gesetzt. Die aufgenommenen Variablen und damit die Faktoren, die möglicherweise einen Einfluss auf Bilirubin haben, waren Alter, Geschlecht, BMI, Raucher/Nichtraucher, CGI-S, Urobilinogen, Aufenthaltsdauer, psychiatrische Komorbiditäten, Pulsfrequenz, Unterbringungsgesetz und psychotische Symptome.

Kein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen den Bilirubinwerten und Alter, CGI-S, Urobilinogen, Aufenthaltsdauer, psychiatrische Komorbiditäten, Pulsfrequenz, Unterbringungsgesetz und psychotische Symptome. Hinsichtlich dieser Einflussfaktoren konnte kein Effekt auf die Höhe des Bilirubins beobachtet werden. Ein signifikanter Einfluss auf Bilirubin konnte jedoch bei den Parametern Geschlecht, BMI sowie Raucher/Nichtraucher entdeckt werden. (Tabelle 3: Signifikanter Einfluss der Faktoren auf Bilirubin)

Dementsprechend wiesen Patienten mit niedrigeren BMI (Beta-Gewicht= -0,253, $p < 0,001$) höhere Bilirubinwerte auf. Auch Nichtraucher (Beta-Gewicht= 0,241, $p < 0,001$) zeigten höheres Bilirubin im Serum. In Bezug auf das Geschlechterverhältnis ist festzuhalten, dass Männer ein höheres Bilirubin aufwiesen als Frauen (Beta-Gewicht= 0,306, $p < 0,001$). (Die einzelnen Beta-Gewichte und deren Interpretation ergeben sich aus der studieninternen Kodierung für die einzelnen Parameter; Frauen waren beispielsweise mit der Variable 0 und Männer mit der Variable 1 kodiert.)

Einflussfaktoren	Signifikanz
Alter	nicht signifikant
Pulsfrequenz	nicht signifikant
CGI	nicht signifikant
psychotische Sensationen	nicht signifikant
Vergleich der diagnostischen Gruppen	nicht signifikant
psychiatrische Komorbiditäten	nicht signifikant
Aufenthaltsdauer	nicht signifikant
UbG	nicht signifikant
HTS- Urobilinogen	nicht signifikant
BMI	p<0,001
Raucher/Nichtraucher	p<0,001
Geschlecht	p<0,001

Tabelle 3: Signifikanter Einfluss der Faktoren auf Bilirubin

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war die Evaluierung von Bilirubinwerten bei schizophrenen und schwer depressiven Patienten unter zusätzlicher Berücksichtigung von bio- und psychometrischen Parametern sowie soziodemographischen Faktoren im Rahmen einer stationären, psychiatrischen Akutbehandlung. Es wurde versucht, mit Hilfe von Vitalparametern (Herzfrequenz, Blutdruck) und krankheitsrelevanten Daten einen Zusammenhang zwischen den Bilirubinwerten und psychischem Stress herzustellen.

Im Rahmen der durchgeführten Datenanalyse konnte für die Gesamtbilirubinwerte im Serum zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten ein vollständiger Datensatz ermittelt werden. Werte für unkonjugiertes Bilirubin konnten nicht in die retrospektive Datenauswertung einbezogen werden, da diese im Routinelabor nicht enthalten waren.

Zusätzlich zu den Gesamtbilirubinwerten im Serum wurden in der vorliegenden Studie das HTS-Bilirubin und das HTS-Urobilinogen im Harn zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten evaluiert.

Einige Studien verwendeten als Messwert oxidative Metaboliten von Bilirubin (z.B. BOMs =Bilirubin oxidative metabolites), die aus der Reaktion von ROS (=reactive oxygen species) und Bilirubin entstehen. Die daraus entstehenden oxidativen Metaboliten können im menschlichen Harn nachgewiesen werden (4;7;9;41;42). An der Universitätsklinik für Psychiatrie Graz entspricht dieses Verfahren nicht der klinischen Standarduntersuchung, weshalb zwischen der aktuellen Studie und den Studien, welche BOMs als Marker für Bilirubin verwendeten, keine Vergleichsmöglichkeiten bestehen. Deswegen ist es auch nicht möglich, Werte von BOMs im Harn mit Werten von HTS-Bilirubin oder HTS-Urobilinogen, welche ebenfalls im Harn gemessen werden, zu vergleichen. Insgesamt verblieb somit als zentraler Parameter das Gesamtbilirubin im Serum, der zu Vergleichszwecken hinsichtlich der Bilirubinwertveränderungen zwischen der aktuell durchgeführten Studie und den bisherigen Forschungsergebnissen herangezogen werden konnte.

4.1 Bilirubinwerte bei schizophrenen und schwer depressiv Erkrankten

In der durchgeführten Datenanalyse konnten bei beiden diagnostischen Gruppen, der Gruppe F2 und der Gruppe F3 keine signifikanten Unterschiede in der Höhe des Gesamtbilirubins im Serum festgestellt werden. Von den insgesamt erfassten 245 Patienten wiesen nur 27 Patienten erhöhte Gesamtbilirubinwerte auf. Darunter waren vier Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis und 23 schwer depressive Patienten. Die restlichen 218 untersuchten Patienten hatten Gesamtbilirubinwerte im Normbereich. Der Median für Gesamtbilirubin in der Gruppe F2 lag bei 0,66 mg/dl und in der Gruppe F3 bei 0,61 mg/dl.

Das vorliegende Ergebnis steht beispielsweise in Widerspruch zu der von Müller et al. (22) durchgeführten Studie, welche zu dem Ergebnis kam, dass an Schizophrenie Erkrankte signifikant höhere Gesamtbilirubinwerte (im Durchschnitt: 1,58 +/- 0,65 mg/dl) als andere diagnostisch psychiatrische Gruppen (affektive Störungen, Neurosen/Persönlichkeitsstörungen und andere) haben. In der Gruppe der schwer depressiven Patienten der Müller-Studie wiesen 6,1 % erhöhte Gesamtbilirubinwerte auf (durchschnittlich: 1,30 +/- 0,21 mg/dl). Im Vergleich dazu belief sich die Häufigkeit der gegenwärtig evaluierten depressiven Patienten auf 10,7 %.

In einer japanischen Studie (21) zeigte sich bei 9 % von 290 psychiatrischen Patienten eine Gesamtbilirubinerhöhung, wobei die schizophrenen Patienten, übereinstimmend mit der Studie von Müller et al., jedoch in Widerspruch zu den Ergebnissen der gegenwärtig durchgeführten Studie, signifikant höhere Werte als die übrigen diagnostischen Gruppen aufwiesen (durchschnittlicher Gesamtbilirubinwert: 2,05 +/- 0,15 mg/dl). In der Gruppe der Depressiven zeigten 2,6 % der Probanden erhöhte Gesamtbilirubinwerte (im Durchschnitt: 1,57 +/- 0,21 mg/dl) (21).

Müller et al. (22) und Miyaoka et al. (21) versuchten die Gesamtbilirubinerhöhungen bei schizophrenen Patienten damit zu begründen, dass diese eine vermehrte genetische Disposition für Mb. Meulengracht bzw. ein erhöhtes Risiko für einen UDP-Glukuronyltransferase- Aktivitätsmangel aufweisen. Diese Annahme konnte durch die aktuelle Datenanalyse nicht unterstützt werden, da sich im verwendeten Datensatz kein einziger Patient mit der Zusatzdiagnose Mb. Meulengracht befand. In diesem Zusammenhang ist auch auf die Bach- Studie (20) zu verweisen, die keinen generellen

Zusammenhang zwischen erhöhten Bilirubinwerten und Erkrankungen aus dem schizophrenen Spektrum mit Ausnahme bei Patienten mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (F23 ICD-10) beobachten konnte. Bach et al. sprachen sich gegen den von Müller et al. postulierten Zusammenhang von schizophrenen Erkrankungen und GS aus, da in der von Bach et al. untersuchten Population auch erhöhte Werte von konjugiertem Bilirubin zu finden waren, ein Faktum, das nicht in Übereinstimmung mit einer defekten UDP- Glukuronyltransferase zu bringen ist (20).

Als ein weiteres Erklärungsmodell diente bei Müller et al. (22) und Miyaoka et al. (21) die Membrantheorie, wonach eine weitere mögliche Ursache für erhöhte Bilirubinwerte in der veränderten Membran der Erythrozyten bei schizophrenen Patienten liegen könnte (26). Es fanden sich Hinweise auf eine erhöhte Aktivität der Phospholipase A2 bei schizophrenen Patienten (mit der möglichen Folge des Fettsäureverlusts aus der Zellmembran); diese Enzymaktivität scheint durch die Therapie mit Neuroleptika gehemmt zu werden (31). In einer weiteren Studie wurde beobachtet, dass besonders schwer erkrankte schizophrene Patienten niedrigere Werte einer bestimmten Fettsäure in den Erythrozyten haben, wobei angenommen wird, dass diese Abnormalitäten in den Erythrozytenmembranen durch eine Behandlung mit Neuroleptika abnehmen könnte (30). Folgt man nun diesen Theorien, dass die Veränderungen in der Erythrozytenmembran zu vermehrter Hämolyse und damit zu einer Erhöhung des Gesamtbilirubins führten, was aber durch die Behandlung mit Antipsychotika gehemmt würde, könnte man hypothetisch annehmen, dass die schizophrenen Patienten in der aktuellen Studie durch eine bereits erfolgte neuroleptische Vorbehandlung zum Zeitpunkt der Aufnahme über eine unauffällige Zellmembran verfügten und damit keine Bilirubinerhöhung mehr feststellbar war. Diese Annahme kann nur hypothetisch angesehen werden, da die dafür notwendige Datenerhebung bzw. exakte Medikamentenanamnese nicht vorhanden war.

Zu einem gegensätzlichen Ergebnis, nämlich einem erniedrigten Gesamtbilirubinwert bei schizophrenen Patienten kamen Yao et al. (25). Sie untersuchten die Albumin- und Bilirubinwerte von männlichen schizophrenen Patienten. Im Ergebnis wiesen die schizophrenen Patienten mit medikamentöser Therapie durchschnittliche Gesamtbilirubinwerte von 0,31 +/- 0,14 mg/dl auf, die medikamentfreien schizophrenen Patienten hatten ein Durchschnittsgesamtbilirubin von 0,33 +/- 0,25 mg/dl und die Werte bei gesunden Probanden lagen durchschnittlich bei 0,44 +/- 0,25 mg/dl (25). Ähnliche

Beobachtungen machten Reddy et al. (24). Schizophrene Patienten in der ersten Episode zeigten signifikant niedrigere Gesamtbilirubinwerte (im Durchschnitt: 0,52 +/- 0,3 mg/dl) (24). Auch in einer Studie von Pae et al. (23) wurden signifikant niedrigere Gesamtbilirubinwerte (im Durchschnitt: 0,5 +/- 0,3 mg/dl) beobachtet.

In der aktuell durchgeführten Datenanalyse konnten keine Hinweise auf erniedrigte Bilirubinwerte bei schizophrenen Patienten gefunden werden. Führt man die Hypothese des Defekts im antioxidativen System von Yao et al. (25) weiter aus, könnten schizophrene Patienten während psychotischen Exazerbationen sowohl erhöhte Werte an Gesamtbilirubin auf Grund des erhöhten Bedarfs als auch erniedrigte Gesamtbilirubinwerte aufweisen, da z.B. viel Bilirubin als Antioxidans verbraucht wurde. Diese hypothetische Annahme und die daraus möglichen laborchemischen Veränderungen konnten durch die gegenwärtig vorliegende Studie nicht bestätigt werden.

4.1.1 Der Parameter Alter

Die angeführte Hypothese von Yao et al. (25), dass ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Gesamtbilirubinwert besteht, konnte in der aktuell durchgeführten Studie nicht bestätigt werden. In der Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Zusammenhang von Alter und Bilirubin entdeckt werden. Das Durchschnittsalter betrug bei der Gesamtzahl der Patienten 44,7 +/- 15,4 Jahre; in der Gruppe F2 durchschnittlich 35,7 +/- 10,3 Jahre, in der Gruppe F3 durchschnittlich 46 +/- 15,7 Jahre.

4.1.2 Die Stressparameter

In einer Studie von Yamaguchi et al. (2) wurde beobachtet, dass bei Probanden, die psychischem Stress ausgesetzt sind, BOMs im Urin vermehrt nachweisbar sind. Diese erhöhte Konzentration korrelierte mit dem subjektiven Stressempfinden der Probanden. Es wurde postuliert, dass BOMs daher als Marker für psychischen Stress einsetzbar sind (2).

Miyaoka et al. (1) unternahmen den Versuch, eine Verbindung zwischen oxidativem und psychischem Stress, psychiatrischen Störungen und Bilirubin aufzuzeigen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass schizophrene und depressive Patienten signifikant höhere BOMs-Werte im Harn hatten als gesunde Probanden. Signifikant erhöht waren auch die Werte bei den an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich mit Depressiven (1). In einer weiteren

Studie (3) wurde beobachtet, dass bei schizophrenen Patienten im akuten Status die BOMs-Werte signifikant erhöht waren.

In der aktuell durchgeführten Datenanalyse wurden die biometrischen Parameter Blutdruck und Puls bei Aufnahme und Entlassung erhoben und in die statistischen Auswertungen miteinbezogen. Puls und Blutdruck können als somatischer Indikator für sowohl körperlichen als auch psychischen Stress herangezogen werden. Es wurde mittels dieser Parameter versucht festzuhalten, ob sich eine Korrelation zwischen den Gesamtbilirubinwerten und erhöhten Stress herstellen lässt.

4.1.2.1 Die Parameter Blutdruck und Puls

Die durchschnittlichen Blutdruckwerte sowie die durchschnittliche Herzfrequenz lagen bei den schizophrenen und depressiven Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie zum Zeitpunkt der Entlassung weitestgehend im Normbereich. Festzuhalten ist, dass der Blutdruck im Durchschnitt bei allen Patienten bei der Entlassung niedriger war als bei der Aufnahme. Auffällig ist, dass der Puls bei der Entlassung im Durchschnitt erhöht war. Dies könnte durch den psychischen Stress bzw. auch die positive Aufregung hinsichtlich der Entlassung verursacht worden sein. Nur bei den männlichen Patienten der Gruppe der schizophrenen Patienten war die Pulsfrequenz bei der Aufnahme höher als bei der Entlassung.

Im Rahmen der multiplen linearen Regression wurde in der aktuellen Datenanalyse auch der mögliche Einfluss der Pulsfrequenz auf das Gesamtbilirubin untersucht, wobei sich kein signifikanter Zusammenhang zeigte. Es konnte kein Effekt der Pulsfrequenz auf die Höhe des Gesamtbilirubins beobachtet werden.

Der Blutdruck zeigte sowohl bei den schizophrenen als auch bei den depressiven Patienten keine besonderen Auffälligkeiten (Hypertension). Anzumerken ist dabei, dass keine Daten zu einer etwaigen Blutdruckmedikation erhoben wurden. Der deskriptiven und analytischen Statistik zu Folge stand die Pulsfrequenz in keinem Zusammenhang mit den Bilirubinwerten.

In der aktuell durchgeführten Datenanalyse wurden zur genaueren Evaluierung der psychischen Verfassung der Patienten und dem Schweregrad ihrer Erkrankung die Parameter Aufenthaltsdauer und Unterbringung, CGI-S bei Aufnahme und Entlassung sowie die psychiatrischen Komorbiditäten erhoben und statistisch ausgewertet.

4.1.2.2 Die Parameter Aufenthaltsdauer und Unterbringung

Es bestand die Annahme, dass ein längerer stationärer Aufenthalt oder die Unterbringung im Unterbringungsbereich und der dadurch verursachte psychische Stress in Zusammenhang mit erhöhten Gesamtbilirubinwerten stehen könnte. Einigen Studien zu Folge (siehe oben, Miyaoka et al. (1) und Yasukawa et al. (3)) hätten Patienten, welche von einem schwereren Krankheitsbild betroffen sind, erhöhte Werte von Bilirubin. Die Ergebnisse der gegenwärtigen Datenanalyse zeigten keinerlei Zusammenhang für die beiden genannten Variablen.

Es konnte mittels der Regressionsanalyse kein Zusammenhang zwischen der Aufenthaltsdauer und den Gesamtbilirubinwerten oder der Unterbringung im geschützten Bereich und den Gesamtbilirubinwerten ermittelt werden.

4.1.2.3 Der Parameter CGI-S

Insgesamt verringerte sich der CGI-S bei den weiblichen und männlichen Patienten im Mittel um 1,6 Punkte (Frauen: SD = 0,1; Männer: SD = 0,2). Es konnte kein Einfluss des CGI-S auf die Höhe des Gesamtbilirubins entdeckt werden. Auch hier gilt ausgehend von den genannten bisherigen Forschungsergebnissen, dass Patienten mit einem höheren CGI-S erhöhtes Bilirubin aufweisen könnten. In der Studie von Miyaoka et al. wiesen die schizophrenen Patienten mit erhöhtem Bilirubin signifikant erhöhte Werte im Bereich der Positivsymptomatik und der General Scores (PANSS) auf, weshalb angenommen wurde, dass schizophrene Patienten mit erhöhtem Bilirubin an einer schwereren Symptomatik leiden als Patienten mit unauffälligem Bilirubin (21).

In der gegenwärtigen Datenanalyse wurde daher der Schweregrad der Erkrankung mittels CGI-S ermittelt. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Patienten mit höherem CGI-S erhöhte Werte von Bilirubin aufweisen.

4.1.2.4 Der Parameter psychiatrische Komorbiditäten

Mit Hilfe dieses Parameters wurde untersucht, ob Patienten mit zusätzlichen psychiatrischen Erkrankungen eher Veränderungen im Bilirubinhaushalt zeigen. Es ist davon auszugehen, dass psychiatrische Komorbiditäten den Gesundheitszustand der Patienten verschlechtern bzw. zumindest das Krankheitsbild erschweren. Folgt man den oben beschriebenen Studien hätten sich Erhöhungen bei den Bilirubinwerten zeigen können. Das Ergebnis der Regressionsanalyse ergab keinen signifikanten Einfluss des Parameters psychiatrische Komorbiditäten auf den Bilirubinhaushalt.

4.1.3 Der Parameter Geschlecht

In der aktuellen Datenanalyse lag der Median für Bilirubin bei allen weiblichen Patienten bei 0,54 mg/dl (Range: 0,1...2,41 mg/dl) und bei allen männlichen Patienten bei 0,74 mg/dl (Range: 0,27...3,35).

Aus den Daten war ersichtlich, dass Frauen im Mittel ein niedrigeres Gesamtbilirubin als Männer hatten. Erwähnenswert ist dabei, dass in der Gruppe der Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis die 10 Frauen im Mittel ein Gesamtbilirubin von 0,67 mg/dl und die 21 Männer von 0,54 mg/dl aufwiesen, d.h., dass in diesem Fall die weiblichen Patienten einen höheren Bilirubinwert hatten. Dieses Ergebnis widerspricht den Forschungsergebnissen von Reddy et al. (24), wonach an Schizophrenie erkrankte Männer signifikant höhere Gesamtbilirubinwerte aufweisen. In der Gesamtpopulation der aktuellen Datenanalyse hatten Männer (beide diagnostischen Gruppen zusammen) im Schnitt ein höheres Gesamtbilirubin.

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Parameters Geschlecht auf Bilirubin; Männer wiesen ein signifikant höheres Gesamtbilirubin als Frauen auf (Beta-Gewicht= 0,306, $p < 0,001$).

Die Beobachtung, dass Männer ein signifikant höheres Bilirubin als Frauen aufweisen, deckt sich mit einigen der bisherigen Forschungsergebnissen (16;22-24). Diesbezüglich erscheint die Östrogen Theorie, wonach Östrogene protektiv gegenüber erhöhten Bilirubinwerten, vor allem bei GS wirken (15;35) ein passables Erklärungsmodell zu sein.

Demnach lässt die Kombination von Östrogenen und Progesteron, die die Aktivität der UDP- Glukuronyltransferase steigert, die Bilirubinspiegel sinken (15). Nicht unter dieser Theorie zu subsumieren sind in der gegenwärtig vorliegenden Studie nur die weiblichen schizophrenen Patienten (mit höheren Bilirubinwerten als die männlichen Patienten).

Die Ergebnisse der aktuell durchgeführten Datenanalyse stehen größtenteils in Konkordanz zu der Studie von Müller et al. (22), in welcher Männer signifikant höhere Gesamtbilirubinwerte aufweisen, wobei festzuhalten ist, dass Müller et al. Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten aus allen diagnostischen Gruppen in die Statistik der geschlechtsspezifischen Unterschiede miteinbezogen hatten. Reddy et al. (24) untersuchten nur schizophrene Patienten. In der Studie von Pae et al. fand sich eine marginal signifikante Erhöhung des Bilirubins bei Männern (23). Der Einfluss des Geschlechts auf Bilirubin wurde in einer US-Studie (16) ebenfalls beobachtet. Frauen wiesen ein niedrigeres Bilirubin ($0,62 \pm 0,003$ mg/dl) auf, während Männer ein durchschnittliches Bilirubin von $0,72 \pm 0,004$ mg/dl hatten. Im Gegensatz dazu konnten Miyaoka et al. keinen Unterschied in der Geschlechterverteilung bei schizophrenen Patienten entdecken (21).

4.1.4 Der Parameter BMI

In der gegenwärtigen Datenanalyse wurde der BMI zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten erhoben. Im Durchschnitt betrug er $24,8 \pm 5,6$ (Frauen: $24,7 \pm 6,2$, Männer: $25 \pm 4,1$). In der aktuell vorliegenden Datenanalyse wurde der BMI im Rahmen der Regressionsanalyse mit Bilirubin in Verbindung gesetzt. Es zeigte sich im Ergebnis ein signifikanter Einfluss des BMI auf Bilirubin. Patienten mit niedrigerem BMI wiesen signifikant höhere Gesamtbilirubinwerte auf (Beta-Gewicht= $-0,253$, $p < 0,001$). Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu den Studien von Yao et al. (25) und Reddy et al. (24), in welchen kein Zusammenhang zwischen den Bilirubinwerten und dem BMI festgestellt wurde.

4.1.5 Der Parameter Raucheranamnese

Die gegenwärtige Datenanalyse evaluierte die Raucheranamnese der Patienten. Im Zuge dessen wurden die Patienten in Raucher und Nichtraucher unterteilt. Es zeigte sich in der Regressionsanalyse der vorliegenden Studie, dass Nichtraucher ein signifikant höheres Bilirubin im Serum haben (Beta-Gewicht= 0,241, $p < 0,001$), was in Einklang mit den Forschungsergebnissen von Yao et al. (25) steht. Yao et al. (25) kamen zu dem Ergebnis, dass Rauchen die Bilirubinwerte senkt. Sowohl in der Gruppe der gesunden Probanden als auch in den Gruppen der schizophrenen Patienten hatten Raucher niedrigere Bilirubinwerte (25). Im Gegensatz dazu konnten Pae et al. (23) keinen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und Veränderungen im Bilirubinhaushalt beobachten.

Das Ergebnis der aktuellen Studie, dass Nichtraucher ein signifikant höheres Bilirubin im Serum haben, bestärkt die Hypothese, dass die in Zigarettenrauch enthaltenen Prooxidantien einen Einfluss auf Bilirubin haben, und zwar in dem Sinne, dass Bilirubin als Antioxidans erniedrigt wird (25).

4.2 Fazit für die Praxis

Die gegenwärtige retrospektive Datenanalyse hatte ihren Schwerpunkt in der Evaluierung der Gesamtbilirubinwerte von schizophrenen und schwer depressiven Patienten unter der Berücksichtigung von bio- und psychometrischen Parametern sowie soziodemographischen Faktoren, um den in bisherigen Forschungsergebnissen postulierten möglichen Zusammenhang zwischen Bilirubin und oxidativem und psychischem Stress weiter zu untersuchen.

4.2.1 Stärken

Die Stärken der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse sind wie folgt:

1. die hohe Anzahl der dokumentierten Krankheitsepisoden,
2. die detaillierte Beschreibung der Laborparameter, der bio- und psychometrischen Parameter und der soziodemographischen Faktoren,
3. die Evaluierung des körperlichen und psychischen Stresses sowie der psychischen Verfassung der Patienten und der Schweregrad ihrer psychiatrischen Erkrankung mittels Pulsfrequenz, Blutdruck, BMI, Dauer des stationären Aufenthalts, Unterbringung im geschützten Bereich, CGI- Score und Evaluierung der psychiatrischen Komorbiditäten,
4. die Praxisnähe.

4.2.2 Limitationen

Folgende Kriterien limitieren die Datenanalyse:

1. die Studie war retrospektiv,
2. manche Patienten wurden im evaluierten Behandlungszeitraum mehrmals aufgenommen (diese wurden methodisch ausgewiesen, blieben aber in der Datenanalyse zur Wahrung des naturalistischen Settings inkludiert),
3. auf Grund der geringeren Fallzahl an schizophrenen Patienten konnten keine Subgruppen gebildet werden,

4. da es im klinischen Alltag nicht standardmäßig verankert ist, unkonjugiertes Bilirubin zu erheben, konnte nur das Gesamtbilirubin im Serum für Berechnungen herangezogen werden,
5. die Erhebung von oxidativen Metaboliten von Bilirubin (BOMs) ist in der klinischen Praxis nicht üblich und konnte deshalb nicht zum Vergleich mit den bisherigen Forschungsergebnissen, die vornehmlich BOMs als Marker für Bilirubin verwenden, herangezogen werden,
6. es gab keine Kontrollgruppe, mit welcher die Gesamtbilirubinwerte der psychiatrischen Patienten hätten verglichen werden können.

4.2.3 Schlussfolgerung

Die vorliegende retrospektive Datenanalyse gelangte im Vergleich zu Vorstudien zu divergierenden Ergebnissen.

Es konnten weder bei Patienten mit Schizophrenie noch bei schwer depressiven Patienten ausgeprägte pathologische Veränderungen des Gesamtbilirubins im Serum beobachtet werden. Weder die von Müller et al. (22) und Miyaoka et al. (21) beschriebene Erhöhung der Bilirubinwerte im Serum bei schizophrenen und zum Teil bei depressiven Patienten noch die von Yao et al. (25), Reddy et al. (24) und Pae et al. (23) beobachteten erniedrigten Bilirubinwerte bei schizophrenen Patienten konnten bei den 245 in der aktuellen Studie untersuchten schizophrenen und schwer depressiven Patienten evaluiert werden. Ebenso konnten keine Hinweise für eine altersabhängige Reduktion von Bilirubin (25) gefunden werden.

Diese divergierenden Ergebnisse verschiedener Studien, in welche sich auch die aktuell vorliegende Datenanalyse einreicht, werfen die Frage auf, wie solch unterschiedliche Ergebnisse resultieren können. Eine Erklärung für diese Diskrepanz könnte sein, dass die Studienteilnehmer der verschiedenen Studien nicht im selben Stadium ihrer Erkrankung evaluiert worden sind. In den seltensten Fällen wird in den Studien angeführt, ob sich die schizophrenen Patienten in einem akuten, subakuten oder chronischen Zustand befanden. Zwar wurden beispielweise von Miyaoka et al. (21) bei Patienten mit erhöhtem Gesamtbilirubin auch erhöhte PANSS Werte beschrieben, doch letztendlich keine

Aussagen über den klinischen Behandlungsstatus getätigt. Miyaoka et al. (21) und Müller et al. (22) beobachteten einen Abfall der Gesamtbilirubinwerte unter antipsychotischer Therapie, beschrieben jedoch nicht den Ausgangsstatus der Patienten zu Beginn der Untersuchung. Der zum Studienzeitpunkt aktuelle Erkrankungsstatus wird auch bei Yao et al. (25), Reddy et al. (24) und Pae et al. (23) nicht angegeben. Im Hinblick auf die weitere Forschung wäre es daher unbedingt notwendig auf die exakte Evaluierung und Dokumentation des Ist-Zustandes (akut, subakut, chronisch) der Patienten zu achten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Phänomen Bilirubin und psychiatrische Erkrankungen wissenschaftlich beleuchtet wurde. Die aktuell vorliegende Datenanalyse konnte keinen Zusammenhang zwischen Gesamtbilirubin und schizophrenen bzw. schwer depressiven Patienten im Akutstadium ihrer stationären Behandlung feststellen. Der Parameter Gesamtbilirubin konnte demnach nicht als valider Indikator für die Schwere einer der beiden psychiatrischen Erkrankungen bestätigt werden. Die Hypothese mittels eines (leicht ermittelbaren) Laborparameters zwei der in der Psychiatrie schwerstkranken diagnostischen Gruppen im Hinblick auf das Ausmaß des psychischen Stresses besser einschätzen zu können, wurde nicht bestätigt.

Die Hinweise, die aus der vorliegenden Studie jedoch gezogen werden können sind, dass psychiatrische Patienten, die an einer schizophrenen oder depressiven Erkrankung leiden und Nichtraucher, Männer bzw. Personen mit einem niedrigeren BMI sind, ein höheres Gesamtbilirubin aufweisen. Rückschlüsse auf psychopathologische Aspekte aufgrund dieser Ergebnisse können jedoch nicht angestellt werden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Shimizu M, Mizuno S, Sukegawa T, et al. Urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases in patients with psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005 May;15(3):249-52.
- (2) Yamaguchi T, Shioji I, Sugimoto A, Yamaoka M. Psychological stress increases bilirubin metabolites in human urine. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 Apr 26;293(1):517-20.
- (3) Yasukawa R, Miyaoka T, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Increased urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007 Oct 31;153(2):203-7.
- (4) Kozaki N, Shimizu S, Chijiwa K, Yamaguchi K, Kuroki S, Shimoharada K, et al. Bilirubin as an anti-oxidant for surgical stress: a preliminary report of bilirubin oxidative metabolites. *HPB Surg* 1999;11(4):241-8.
- (5) Llesuy SF, Tomaro ML. Heme oxygenase and oxidative stress. Evidence of involvement of bilirubin as physiological protector against oxidative damage. *Biochim Biophys Acta* 1994 Aug 11;1223(1):9-14.
- (6) Otani K, Shimizu S, Chijiwa K, Yamaguchi K, Kuroki S, Tanaka M. Increased urinary excretion of bilirubin oxidative metabolites in septic patients: a new marker for oxidative stress in vivo. *J Surg Res* 2001 Mar;96(1):44-9.
- (7) Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987 Feb 27;235(4792):1043-6.
- (8) Tsujinaka T, Fujita J, Morimoto T, Ogawa A, Ebisui C, Yano M, et al. Increased urinary excretion of bilirubin metabolites in association with hyperbilirubinemia after esophagectomy. *Surg Today* 1998;28(11):1119-23.
- (9) Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int* 2008 May;28(5):592-605.
- (10) Herold G. *Innere Medizin*. Köln: 2007. p. 466.
- (11) Fevery J, Claes J, Heirwegh K, De GJ. Hyperbilirubinemia: significance of the ratio between direct-reacting and total bilirubin. *Clin Chim Acta* 1967 Jul;17(1):73-9.
- (12) Herold G. *Innere Medizin*. Köln: 2007. p. 467.
- (13) Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 2003 Jan;38(1):107-17.

- (14) Owens D, Evans J. Population studies on Gilbert's syndrome. *J Med Genet* 1975 Jun;12(2):152-6.
- (15) Muraca M, Fevery J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterology* 1984 Aug;87(2):308-13.
- (16) Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin levels in the U.S. population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology* 2004 Oct;40(4):827-35.
- (17) Bakken AF, Thaler MM, Schmid R. Metabolic regulation of heme catabolism and bilirubin production. I. Hormonal control of hepatic heme oxygenase activity. *J Clin Invest* 1972 Mar;51(3):530-6.
- (18) Lundh B, Johansson MB, Mercke C, Cavallin-Stahl E. Enhancement of heme catabolism by caloric restriction in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1972 Dec;30(4):421-7.
- (19) Trapsad L. Etude des troubles physique dans la demence precoce hebephreno-catatonique. Paris: 1905.
- (20) Bach DR, Kindler J, Strik WK. Elevated bilirubin in acute and transient psychotic disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010 Jan;43(1):12-6.
- (21) Miyaoka T, Seno H, Itoga M, Iijima M, Inagaki T, Horiguchi J. Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *J Clin Psychiatry* 2000 Nov;61(11):868-71.
- (22) Muller N, Schiller P, Ackenheil M. Coincidence of schizophrenia and hyperbilirubinemia. *Pharmacopsychiatry* 1991 Nov;24(6):225-8.
- (23) Pae CU, Paik IH, Lee C, Lee SJ, Kim JJ, Lee CU. Decreased plasma antioxidants in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2004;50(1):54-6.
- (24) Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003 Aug 1;62(3):205-12.
- (25) Yao JK, Reddy R, van Kammen DP. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000 Dec 27;97(2-3):137-51.
- (26) Glen AI, Glen EM, Horrobin DF, Vaddadi KS, Spellman M, Morse-Fisher N, et al. A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. *Schizophr Res* 1994 Apr;12(1):53-61.
- (27) Peet M, Laugharne JD, Horrobin DF, Reynolds GP. Arachidonic acid: a common link in the biology of schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 1994 Aug;51(8):665-6.
- (28) Yao JK, van Kammen DP, Welker JA. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. II. Fatty acid composition. *Schizophr Res* 1994 Oct;13(3):217-26.

- (29) Yao JK, van Kammen DP, Gurklis J. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. III. Correlation of fatty acid abnormalities with clinical measures. *Schizophr Res* 1994 Oct;13(3):227-32.
- (30) Doris AB, Wahle K, MacDonald A, Morris S, Coffey I, Muir W, et al. Red cell membrane fatty acids, cytosolic phospholipase-A2 and schizophrenia. *Schizophr Res* 1998 May 25;31(2-3):185-96.
- (31) Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995 Jul;16(1):1-6.
- (32) Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res* 1994 Oct;13(3):195-207.
- (33) Mahadik SP, Mukherjee S, Horrobin DF, Jenkins K, Correnti EE, Scheffer RE. Plasma membrane phospholipid fatty acid composition of cultured skin fibroblasts from schizophrenic patients: comparison with bipolar patients and normal subjects. *Psychiatry Res* 1996 Jul 31;63(2-3):133-42.
- (34) Vaddadi KS, Gilleard CJ, Soosai E, Polonowita AK, Gibson RA, Burrows GD. Schizophrenia, tardive dyskinesia and essential fatty acids. *Schizophr Res* 1996 Jul 5;20(3):287-94.
- (35) Fevery J. Pathogenesis of Gilbert's syndrome. *Eur J Clin Invest* 1981 Dec;11(6):417-8.
- (36) Hafner H, Behrens S, De VJ, Gattaz WF. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991 Aug;38(2):125-34.
- (37) Hafner H. What is schizophrenia? Changing perspectives in epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988;238(2):63-72.
- (38) Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 1997 Dec;154(12):1641-7.
- (39) World Health Organization. International Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993.
- (40) Miyaoka T, Seno H, Maeda T, Itoga M, Horiguchi J. Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): 3 case reports. *J Clin Psychiatry* 2000 Apr;61(4):299-300.
- (41) Yamaguchi T, Shioji I, Sugimoto A, Komoda Y, Nakajima H. Epitope of 24G7 anti-bilirubin monoclonal antibody. *Biochim Biophys Acta* 1996 Feb 9;1289(1):110-4.
- (42) Yamaguchi T, Terakado M, Horio F, Aoki K, Tanaka M, Nakajima H. Role of bilirubin as an antioxidant in an ischemia-reperfusion of rat liver and induction of heme oxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 Jun 5;223(1):129-35.

- (43) McCord JM. Oxygen-derived free radicals. *New Horiz* 1993 Feb;1(1):70-6.
- (44) Partrick DA, Moore FA, Moore EE, Barnett CC, Jr., Silliman CC. Neutrophil priming and activation in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *New Horiz* 1996 May;4(2):194-210.
- (45) Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990 Jul;280(1):1-8.
- (46) Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993 Jul;49(3):481-93.
- (47) Hidalgo FJ, Zamora R, Dillard CJ, Tappel AL. Can serum bilirubin be an index of in vivo oxidative stress? *Med Hypotheses* 1990 Nov;33(3):207-11.
- (48) Kimpara T, Takeda A, Yamaguchi T, Arai H, Okita N, Takase S, et al. Increased bilirubins and their derivatives in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000 Jul;21(4):551-4.
- (49) Kaufer D, Soreq H. Tracking cholinergic pathways from psychological and chemical stressors to variable neurodeterioration paradigms. *Curr Opin Neurol* 1999 Dec;12(6):739-43.
- (50) Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003 Nov;29(5):410-21.
- (51) Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995 Aug 26;346(8974):552-7.
- (52) Yasukawa R, Miyaoka T, Mizuno S, Inagaki T, Horiguchi J, Oda K, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate gyrus, insular cortex and thalamus in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *J Psychiatry Neurosci* 2005 Nov;30(6):416-22.
- (53) Miyaoka T, Seno H, Itoga M, Inagaki T, Horiguchi J. Structural brain changes in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): a planimetric CT study. *Schizophr Res* 2001 Dec 1;52(3):291-3.
- (54) Miyaoka T, Yasukawa R, Mihara T, Mizuno S, Yasuda H, Sukegawa T, et al. Fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging in schizophrenia-associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *Eur Psychiatry* 2005 Jun;20(4):327-31.
- (55) Menon DK, Baudouin CJ, Tomlinson D, Hoyle C. Proton MR spectroscopy and imaging of the brain in AIDS: evidence of neuronal loss in regions that appear normal with imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1990 Nov;14(6):882-5.
- (56) Andreasen NC, Arndt S, Swayze V, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, et al. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 1994 Oct 14;266(5183):294-8.

- (57) Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, Barnett AS, Duyn JH, Moonen CT, et al. Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1996 Dec;153(12):1554-63.
- (58) Charles HC, Lazeyras F, Krishnan KR, Boyko OB, Patterson LJ, Doraiswamy PM, et al. Proton spectroscopy of human brain: effects of age and sex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994 Oct;18(6):995-1004.
- (59) Deicken RF, Johnson C, Eliaz Y, Schuff N. Reduced concentrations of thalamic N-acetylaspartate in male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4):644-7.
- (60) Fukuzako H, Hashiguchi T, Sakamoto Y, Okamura H, Doi W, Takenouchi K, et al. Metabolite changes with age measured by proton magnetic resonance spectroscopy in normal subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997 Aug;51(4):261-3.
- (61) Kegeles LS, Shungu DC, Anjilvel S, Chan S, Ellis SP, Xanthopoulos E, et al. Hippocampal pathology in schizophrenia: magnetic resonance imaging and spectroscopy studies. *Psychiatry Res* 2000 May 15;98(3):163-75.
- (62) Miyaoka T, Yasukawa R, Mizuno S, Sukegawa T, Inagaki T, Horiguchi J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of hippocampus, basal ganglia, and vermis of cerebellum in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *J Psychiatr Res* 2005 Jan;39(1):29-34.
- (63) Omori M, Pearce J, Komoroski RA, Griffin WS, Mrak RE, Husain MM, et al. In vitro 1H-magnetic resonance spectroscopy of postmortem brains with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997 Sep 1;42(5):359-66.
- (64) Otsuka H, Harada M, Mori K, Hisaoka S, Nishitani H. Brain metabolites in the hippocampus-amygdala region and cerebellum in autism: an 1H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology* 1999 Jul;41(7):517-9.
- (65) Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1990 Nov;47(11):1023-8.
- (66) Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity. *Trends Mol Med* 2004 Feb;10(2):65-70.
- (67) Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998 Jun 22;32(1):1-8.
- (68) Papas AM. Determinants of antioxidant status in humans. *Lipids* 1996 Mar;31 Suppl:S77-S82.
- (69) Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)* 1993 Apr;84(4):407-12.

- (70) Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Barclay LR, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta* 1987 Jun 22;924(3):408-19.
- (71) Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996 Aug;55(1-2):33-43.
- (72) Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997 Jan 15;66(1):1-11.
- (73) Maes M, Bocchio CL, Bignotti S, Battisa TG, Pioli R, Boin F, et al. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000 Mar;10(2):119-24.
- (74) Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998 Nov;32(6):385-91.
- (75) Suboticanec K, Folnegovic-Smalc V, Korbar M, Mestrovic B, Buzina R. Vitamin C status in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990 Dec 1;28(11):959-66.
- (76) McCreadie RG, MacDonald E, Wiles D, Campbell G, Paterson JR. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV: Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects. *Br J Psychiatry* 1995 Nov;167(5):610-7.
- (77) Yao JK, Reddy R, van Kammen DP. Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998 Jul 27;80(1):29-39.
- (78) Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15(4):287-310.

6 ANHANG

ICD-10 Code	Frauen	Männer	Gesamt
F20.0	6	13	19
F20.1	1	1	2
F20.3		1	1
F20.5	1	2	3
F20.8	1	1	2
F20.9		1	1
F22.0	1	1	2
F23.2		1	1
Gesamt	10	21	31

Tabelle 4: ICD-10 F2 Diagnosen und Geschlechterverteilung

ICD-10 Code	Frauen	Männer	Gesamt
F32.2	66	28	94
F32.3	15	7	22
F33.2	59	23	82
F33.3	12	4	16
Gesamt	152	62	214

Tabelle 5: ICD-10 F3 Diagnosen und Geschlechterverteilung

Diagnostische Gruppe	m (SD) Tage	Range in Tagen von ... bis
F2	23,9 (24,3)	2 ... 131
F3	29,4 (18,1)	1 ... 101
Gesamt	28,7 (19,0)	1 ... 131

m = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 6: Aufenthaltsdauer beider Diagnosegruppen

Diagnostische Gruppen	Geschlecht	untergebracht	nicht untergebracht
F2	Frauen	11,5%	23,1%
F2	Männer	42,3%	23,1%
F2 Teilsumme		53,8%	46,2%
F3	Frauen	30,3%	40,4%
F3	Männer	17,3%	12,0%
F3 Teilsumme		47,6%	52,4%

Tabelle 7: Häufigkeit der nach UbG behandelten Diagnosegruppen

Diagnostische Gruppen	Frauen	Männer	Gesamt
	CGI m (SD)	CGI m (SD)	CGI m (SD)
F2	5,9 (0,4)	5,7 (0,5)	5,8 (0,5)
F3	5,7 (0,5)	5,8 (0,4)	5,8 (0,5)
Gesamt	5,7 (0,5)	5,8 (0,4)	5,8 (0,5)

m = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 8: CGI-S bei Aufnahme bei beiden diagnostischen Gruppen

Diagnostische Gruppen	Frauen	Männer	Gesamt
	CGI m (SD)	CGI m (SD)	CGI m (SD)
F2	4,3 (0,5)	4,4 (0,5)	4,3 (0,6)
F3	4,1 (0,6)	4,2 (0,6)	4,1 (0,6)
Gesamt	4,1 (0,6)	4,2 (0,6)	4,2 (0,6)

m = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 9: CGI-S bei Entlassung bei beiden diagnostischen Gruppen

Diagn. Gruppen	Frauen	Frauen	Männer	Männer	Gesamt	Gesamt
	RR S m (SD)	RR D m (SD)	RR S m (SD)	RR D m (SD)	RR S m (SD)	RR D m (SD)
F2	116,8 (21,9)	78,7 (14,6)	126,5 (13,8)	81,3 (9,0)	123,1 (15,4)	80,4 (11,5)
F3	129,4 (20,5)	88,5 (53,5)	132,0 (19,0)	84,5 (10,3)	130,1 (20,1)	87,4 (45,2)
Gesamt	128,6 (20,8)	88,0 (51,9)	130,8 (18,1)	83,8 (10,1)	129,3 (19,9)	86,6 (42,8)

m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, RR S = Blutdruck systolisch, RR D = Blutdruck diastolisch

Tabelle 10: Blutdruck bei Aufnahme bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht

Diagn. Gruppen	Frauen	Frauen	Männer	Männer	Gesamt	Gesamt
	RR S m (SD)	RR D m (SD)	RR S m (SD)	RR D m (SD)	RR S m (SD)	RR D m (SD)
F2	111,4 (8,1)	75,2 (6,6)	115,4 (9,3)	75,0 (6,3)	114,0 (10,9)	75,1 (9,7)
F3	120,5 (15,6)	80,4 (10,3)	126,7 (15,3)	81,6 (9,6)	122,3 (15,7)	80,7 (10,1)
Gesamt	120,0 (15,4)	80,1 (10,2)	124,2 (14,9)	80,1 (9,3)	121,4 (15,3)	80,1 (9,9)

m = Mittelwert, SD = Standardabweichung, RR S = Blutdruck systolisch, RR D = Blutdruck diastolisch

Tabelle 11: Blutdruck bei Entlassung bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht

Diagnostische Gruppen	Frauen	Männer	Gesamt
	Puls m (SD)	Puls m (SD)	Puls m (SD)
F2	82,7 (16,3)	92 (20,1)	88,8 (19,6)
F3	81,6 (12,9)	80,6 (13,6)	81,4 (13,1)
Gesamt	81,7 (13,1)	83,1 (15,9)	82,2 (14)

m = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 12: Pulsfrequenz bei Aufnahme bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht

Diagnostische Gruppen	Frauen	Männer	Gesamt
	Puls m (SD)	Puls m (SD)	Puls m (SD)
F2	103,8 (16,0)	85,8 (14,0)	92,0 (14,2)
F3	85,9 (13,8)	84,0 (13,8)	85,4 (13,8)
Gesamt	86,9 (14,5)	84,4 (13,8)	86,1 (14,3)

m = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 13: Pulsfrequenz bei Entlassung bei beiden Diagnosegruppen gesamt bzw. aufgeteilt nach Geschlecht

Diagnostische Gruppen	Gesamt	Frauen	Männer
	BMI m (SD)	BMI m (SD)	BMI m (SD)
F2	25,3 (3,5)	25,5 (7,6)	25,2 (3,8)
F3	24,7 (5,7)	24,6 (6,1)	24,9 (4,3)
Gesamt	24,8 (5,6)	24,7 (6,2)	25 (4,1)

m = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 14: BMI bei Aufnahme beider Diagnosegruppen

Diagnostische Gruppen	Geschlecht	Raucher	Nicht-raucher
F2	Frauen	0,00%	3,81%
F2	Männer	5,24%	2,86%
F2 Teilsumme		5,24%	6,67%
F3	Frauen	19,52%	41,90%
F3	Männer	10,95%	15,71%
F3 Teilsumme		30,48%	57,62%
Gesamt	Frauen	19,52%	45,71%
Gesamt	Männer	16,19%	18,57%
Gesamtsumme		35,71%	64,29%

Tabelle 15: Häufigkeiten Raucher/Nichtraucher beider Diagnosegruppen (n=210)

7 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Vor- und Nachname: Svenja Prietl
Geburtsdatum: 15.07.1981
Geburtsort: Voitsberg
Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung

Psychotherapeutisches Propädeutikum seit 09/2009
(Österreichischer Arbeitskreis für
Gruppentherapie und Gruppendynamik)

Studium Humanmedizin seit 10/2005
(Medizinische Universität Graz)

3. Studienabschnitt seit Mai 2010

Abschluss 2. Studienabschnitt 06. Mai 2010

Abschluss 1. Studienabschnitt 21. Juli 2006

Studium Rechtswissenschaften 10/1999 – 10/2003
(Karl-Franzens-Universität Graz)

Magistra der Rechtswissenschaften 20. Oktober 2003

Spezialisierung:

Internationale Beziehungen

Diplomarbeit:

Die verfassungsrechtliche Stellung
der Teilrepubliken im ehemaligen
Jugoslawien von 1945 – 1990

Bundesgymnasium 1991 – 1999

(BG Dreihackengasse)

Matura mit ausgezeichnetem Erfolg 25. Juni 1999

Spezielle Studienmodule

2009	Stationäre Psychosomatik und Psychotherapie: Krankheitsbilder und Therapieansätze Klinische Endokrinologie – Interdisziplinär Case- based Learning in Klinik und Praxis
2008	Klinisch- topografische Anatomie der Eingeweide
2007	Klinisch- topografische Anatomie der Extremitäten

Berufserfahrung/ Praktika

Famulaturen

SS 2010	Psychiatrie am LSF Graz (4 Wochen) Psychiatrie am Ev. Krankenhaus Bethanien GmbH in Greifswald/ Deutschland (3 Wochen) Neurologie am LKH Graz (3 Wochen)
WS 2009/10	Psychiatrie am LKH Graz (3 Wochen)
SS 2009	Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie Bad Aussee (4 Wochen) Psychiatrie am LSF Graz (3 Wochen)
WS 2008/09	Psychiatrie am LKH Graz (2Wochen)
SS 2008	Innere Medizin am LKH West Graz (3 Wochen)
WS 2007/08	Innere Medizin am LKH Feldbach (2 Wochen)
SS 2007	Chirurgie am LKH West Graz (4 Wochen)

Hospitation in einer

interdisziplinären Schmerzpraxis
(Graz)

seit 09/2010

Ordinationsgehilfin bei

Arzt für Allgemeinmedizin

seit 12/2004

(Graz)

Rechtspraktikantin

in der Gerichtspraxis

03/2004 – 11/2004

(Graz, Fürstenfeld)

Weitere Qualifikationen

Wissenschaftliches Arbeiten

Retrospektive Studie zum Thema „Bilirubinwerte bei schizophren und depressiv Erkrankten“ (seit August 2009)

Sprachkenntnisse

Englisch (fließend)

Wirtschaftskundliche Lehrveranstaltungen, KFU Graz/Anglistik

Bosnisch/Kroatisch/Serbisch (Grundkenntnisse)

Lehrveranstaltungen an der KFU Graz/Slawistik und Translationswissenschaft

Sprachaufenthalt in Dubrovnik (Kroatien)

Französisch (Grundkenntnisse)

AHS- Oberstufe, Kurse an der Urania Graz

Spanisch (erste Grundkenntnisse)

Sprachaufenthalt in Barcelona (Spanien)

Latein (Maturaniveau)

EDV- Kenntnisse

MS Office (gute Anwenderkenntnisse)

SPSS (Grundkenntnisse)

Privates Engagement während des Studiums

Österreichische Hochschülerschaft Karl-Franzens-Universität Graz

Sachbearbeiterin für Organisation und Internes

Studierendenberatung und Mitarbeit Fakultätsvertretung

Vertretung in Universitätsgremien

Feriertätigkeiten in den Sommermonaten

Praktikum in der Raiffeisenlandesbank Steiermark/Graz

Ordinationsgehilfin bei Arzt für Allgemeinmedizin