

Diplomarbeit

ADIPOSITAS BEI BIPOLAR AFFEKTIVER STÖRUNG
Oxidativer Stress und Inflammation

eingereicht von

Andrea Mitteregger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Psychiatrie, Graz

unter der Anleitung von

Univ.Prof. DDr. Hans- Peter Kapfhammer
Univ.-Ass. Dr. Susanne Bengesser BSc.

Graz, 13.01.2015

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 13.01.2015

Andrea Mitteregger eh.

Vorwort

Diese Arbeit entstand aus einer prospektiven Studie, ausgehend von der Universitätsklinik für Psychiatrie an der Medizinischen Universität Graz und behandelt die Fragestellung, ob das gemeinsame Auftreten von der bipolar affektiven Störung und Adipositas möglicherweise einen neurobiologischen Zusammenhang hat, welcher durch oxidativen Stress und Inflammation erklärbar ist.

Ich habe in der Arbeit zugunsten der Leseform auf eine gendergerechte Formulierung verzichtet, möchte jedoch ausdrücklich darauf hinweisen, dass sämtliche Begriffe, die für beide Geschlechter möglich sind und nur in der maskulinen Form geschrieben wurden, genauso als feminine Begriffe (z.B. Patient/Patientin, Arzt/Ärztin) zu lesen sind.

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich sehr herzlich bei Univ.Prof. DDr. Kapfhammer und Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. et scient.med. Eva Reininghaus für die Möglichkeit bedanken, meine Diplomarbeit an der Universitätsklinik für Psychiatrie schreiben zu können sowie bei Univ.-Ass. Dr.ⁱⁿ Susanne Bengesser BSc., die mich sehr geduldig und gewissenhaft betreut hat.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, mich bei meiner Cousine Ulrike zu bedanken, die mir mit bemerkenswerter Ausdauer statistische Grundkenntnisse vermittelt hat sowie bei meinem treuen Studienkollegen James, meiner Wegbegleiterin Karin und bei meinen Freunden. Ihr alle habt mich großartig unterstützt.

An dieser Stelle möchte ich mich auch sehr herzlich für die Ermöglichung des Studiums bei meinen Eltern und meiner gesamten Familie bedanken. Ein besonderer Dank gilt meiner wundervollen Mutter und meinem Freund Adrian, der mit mir gemeinsam alle Facetten des Medizinstudiums erlebt und durchgestanden hat.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei den Teilnehmern dieser Studie, da ohne sie diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Zusammenfassung

Hintergrund: Im Bereich der Psychiatrie wird zunehmend Augenmerk, auf eine mögliche Beteiligung des Oxidativen Stress und der Inflammation, an der Pathophysiologie der bipolar affektiven Störung gelegt. Zudem ist die bipolar affektive Störung mit einer erhöhten Prävalenz von Adipositas und dem metabolischen Syndrom assoziiert, dessen Entstehung jedoch noch nicht restlos geklärt ist. Diese Studie behandelt die Frage, ob es einen neurobiologischen Zusammenhang zwischen dem gemeinsamen Auftreten der bipolar affektiven Störung und der Adipositas gibt, der möglicherweise durch Oxidativen Stress und Inflammation erklärbar ist.

Methoden: Ausgehend von der Spezialambulanz für bipolar affektive Störungen der Universitätsklinik für Psychiatrie Graz, wurden 133 euthyme bipolar affektive Patienten (74 Männer, 59 Frauen) und 90 psychiatrisch gesunde Kontrollpersonen (32 Männer, 58 Frauen) rekrutiert. Mittels einer Nüchternblutabnahme wurden die oxidativen Stressparameter MDA (Malondialdehyd) und TBARS („thiobarbituric reactive substance“), die antioxidativen Marker TAC (Total antioxidative Kapazität), SOD (Superoxid-Dismutase) und GST (Glutathion-S-transferase) sowie die inflammatorischen Marker IL-6 (Interleukin 6) und CRP (C-reaktives Protein) bestimmt. Anthropometrische Messungen wurden unter der Verwendung des BMI (Body Mass Index), der WHR (Waist-to-Hip-Ratio) sowie des Taillen- und Hüftumfangs durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte durch das Programm IBM SPSS Version 22 für Windows, Unterschiede zwischen der Patientengruppe (PG) und der Kontrollgruppe (KG) wurden anhand multivariater Varianzanalysen berechnet.

Resultate: Wir fanden folgende Hauptergebnisse: Die PG unterscheidet sich signifikant ($f=4,405$; $p=0,002$) von der KG und weist einen höheren BMI, mehr WHR und einen größeren Taillen- und Hüftumfang auf. Die KG hat signifikant höhere MDA-Werte ($f=14,375$; $p=0,000$) und eine signifikant höhere TAC ($f=8,025$; $p=0,005$) als die PG. Geschlechtsunterschiede wurden festgestellt, wonach Männer signifikant höhere MDA-Werte ($f=3,960$; $p=0,048$) und TBARS-Werte ($f=6,759$; $p=0,010$) haben als Frauen. Nach expliziter Betrachtung der PG und Aufteilung der Patienten in die von der WHO definierten BMI-Klassen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied des antioxidativen Markers SOD ($f=3,096$; $p=0,024$), sowie einen signifikanten Unterschied des CRP ($f=5,291$; $p=0,001$) innerhalb der Klassifizierung. Die höchste Enzymaktivität von SOD hatte die Adipositas Klasse II, die höchsten CRP-Werte die Adipositas Klassen II und III.

Diskussion: Diese Studie kann die hohe Prävalenz der Adipositas bei der bipolar affektiven Erkrankung bestätigen. Wir fanden oxidative und antioxidative Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen und Veränderungen im antioxidativen System sowie eine inflammatorische Beteiligung innerhalb der BMI-Klassen. Diese Ergebnisse können zwar die erhöhte Prävalenz von Adipositas bei der bipolar affektiven Störung nicht erklären, bieten jedoch eine solide Basis um auf diesem Gebiet in Zukunft weiter zu forschen.

Abstract

Background: The bipolar disorder is associated with a high prevalence of obesity and the metabolic syndrome. In addition increasing efforts have been made to explore the impact of oxidative stress and inflammation on the pathophysiology of the bipolar disorder. The underlying mechanisms have not yet been fully elucidated. In this study we discuss whether there is a correlation between the occurrence of bipolar disorder and obesity, which may possibly be influenced by oxidative stress and inflammation.

Methods: 133 euthymic patients (74 male, 59 female) and 90 psychiatrically healthy subjects (32 male, 58 female) were recruited at the outpatient clinic for bipolar disorders (Medical University Graz, Department for Psychiatry, Graz, Austria). Fasting blood sampling was done to determine the oxidative stress parameters MDA (Malondialdehyd) and TBARS (“thiobarbituric reactive substance”), the antioxidative markers TAC (Total antioxidative capacity), SOD (Superoxid-Dismutase), GST (Glutathion-S-transferase) and the inflammatory markers IL-6 (Interleukin 6), CRP (C-reactive protein). Anthropometrics like BMI (Body Mass Index), WHR (Waist-to-Hip-Ratio) and waist and hip circumference were measured. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Version 22 for Windows. Differences between the patient group (PG) and control group (KG) were calculated using multivariate analysis of variance.

Results: The anthropometrics differ significantly ($f=4,450$; $p=0,002$) between PG and KG. BMI, WHR and waist and hip circumference were higher in PG. MDA ($f=14,375$; $p=0,000$).and TAC ($f=8,025$; $p=0,005$) were significantly elevated in KG. Concerning gender differences we found significantly higher MDA ($f=3,960$; $p=0,048$) and TBARS ($f=6,759$; $p=0,010$) in men. After dividing the PG into WHO BMI-classification there was a significant difference in the antioxidative marker SOD ($f=4,096$; $p=0,024$) and in the CRP ($f=5,291$; $p=0,001$) between the BMI-classes. Obesity class II had the highest SOD enzyme activity. Obesity class II and III had the highest levels of CRP.

Discussion: A high prevalence of obesity within patients suffering from bipolar disorder has been confirmed in this study. We found oxidative and antioxidative differences between the study groups. Furthermore alterations in the antioxidative system as well as in the inflammatory system were ascertained within the BMI-classes. Our findings cannot explain the elevated prevalence of obesity associated with bipolar disorder, but provides a solid basis for further research.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagungen.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung.....	1
2 Theoretische Hintergründe.....	2
2.1 Die bipolar affektive Störung.....	2
2.1.1 Symptomatologie.....	2
2.1.2 Klassifikation und Diagnose.....	4
2.1.3 Ätiopathogenese.....	6
2.1.4 Epidemiologie.....	8
2.1.5 Verlauf und Prognose.....	9
2.1.6 Komorbiditäten.....	11
2.1.7 Therapie.....	12
2.2 Adipositas und Metabolisches Syndrom bei bipolar affektiver Störung ...	14
2.2.1 Adipositas und Anthropometrie.....	14
2.2.2 Ätiologie und Prävalenz der Adipositas.....	15
2.2.3 Metabolisches Syndrom.....	16
2.2.4 Adipositas und das metabolische Syndrom bei bipolar affektiv Erkrankten.....	18
2.3 Oxidativer Stress und Inflammation bei bipolar affektiver Erkrankung ...	22
2.3.1 Definition Oxidativer Stress.....	22
2.3.2 Definition Inflammation.....	26
2.4 Zusammenhänge: Oxidativer Stress und Inflammation bei bipolar affektiver Störung und Adipositas.....	26
2.5 Fragestellungen und Hypothesen.....	30
2.5.1 Unterschiede bezüglich der anthropometrischen Parameter zwischen bipolar affektiv Erkrankten und gesunden Kontrollpersonen.....	30

2.5.2	Unterschiede bezüglich oxidativer, antioxidativer und inflammatorischer Parameter zwischen euthymen, bipolar affektiv Erkrankten und gesunder Kontrollgruppe	31
2.5.3	Unterschiede bezüglich oxidativer, antioxidativer und inflammatorischer Marker innerhalb der Gruppe der bipolar erkrankten Personen (bezogen auf die BMI- Klassen und das MetS).....	31
3	Methodik.....	34
3.1	Studienteilnehmer	34
3.1.1	Kohortenbeschreibung.....	34
3.1.2	Einschluss und Ausschlusskriterien.....	36
3.2	Ablauf der Studie.....	37
3.3	Material	38
3.3.1	Anthropometrie	38
3.3.2	Apparatur	38
3.3.3	Statistische Analysen.....	39
4	Ergebnisse	40
4.1	Hypothese zur Unterscheidung der anthropometrischen Parameter zwischen Patienten- und Kontrollgruppe	40
4.2	Hypothesen zur Unterscheidung der Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich der oxidativen, antioxidativen und inflammatorischen Laborparameter	42
4.2.1	Unterschiede in den oxidativen Stressparametern MDA und TBARS.....	42
4.2.2	Unterschiede im antioxidativen System	43
4.2.3	Unterschiede hinsichtlich der inflammatorischen Marker.....	44
4.3	Hypothesen zur Unterscheidung der oxidativen, antioxidativen und inflammatorischen Parameter innerhalb der Patientengruppe (bezogen auf die BMI-Klassen und das MetS)	45
4.3.1	Unterschiede der oxidativen Stressmarker innerhalb der BMI-Klassen und bei Diagnose Mets.....	45
4.3.2	Unterschiede der antioxidativen Marker innerhalb der BMI-Klassen und bei Diagnose MetS	46
4.3.3	Unterschiede der inflammatorischen Marker innerhalb der BMI-Klassen und bei Diagnose Mets	47
5	Diskussion.....	49

5.1	Allgemeines über die erhöhte Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei BP	50
5.2	Erklärungsmodelle zu unterschiedlich laborchemischen Ergebnisse zwischen Patienten und Kontrollgruppe.....	51
5.3	Erklärungsmodell zu Veränderungen der laborchemischen Parameter innerhalb der Patientengruppe, in Abhängigkeit der BMI-Klassen und des MetS.	53
5.4	Limitationen.....	55
5.5	Conclusio	57
6	Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

APA	American Psychiatric Association
AV	abhängige Variable
BMI	Body Mass Index
BP	Bipolar affektive Störung
BP I	Bipolar affektive Störung, Typ I
BP II	Bipolar affektive Störung, Typ II
CAT	Katalase
CRP	C-reaktives Protein
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
GPx	Glutathion-Peroxidase
GR	Glutathion Reduktase
GSH	Glutathion
GST	Glutathion-S-transferase
HPA-Achse-	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden -Achse
ICD	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems
IL-2R	Interleukin 2 Rezeptor
IL-6	Interleukin 6
KV	Kovariate
MDA	Malondialdehyd
MetS	Metabolisches Syndrom
NCEP ATP III	The US national cholesterol education program adult treatment panel III
NDRI	Noradrenalin und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
OxS	Oxidativer Stress
RNS	Freie Stickstoffradikale
ROS	Freie Sauerstoffradikale
SKID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV
SOD	Superoxid-Dismutase
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TAC	Total antioxidative Kapazität

TBARS	thiobarbituric reactive substance“
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UV	unabhängige Variable
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist-to-Hip-Ratio

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Folgen der durch ROS entstehenden Schädigung	24
Abbildung 2: Eliminierung des Superoxidanions O_2^- durch SOD (Superoxiddismutase); modifiziert nach „Mitochondrial Metabolism of Reactive Oxygen Species“ (Andreyev, Kushnareva & Starkov 2005).	25
Abbildung 3: Eliminierung des Wasserstoffperoxids H_2O_2 durch KAT (Katalase); modifiziert nach "Mitochondrial Metabolism of reactive Oxygen Species" (Andreyev, Kushnareva & Starkov 2005).	25
Abbildung 4: Häufigkeit der Diagnose Mets nach IDF- Kriterien innerhalb der Patientengruppe (n=125; nein=75, ja=50).	35
Abbildung 5: Verteilung der Patientengruppe (n=126) in den einzelnen BMI-Klassen nach WHO- Definition.	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kodierbare bipolar affektive Störungen nach ICD-10; vgl. „S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen“ (DGBS e.V. und DGPPN e.V. 2012).	6
Tabelle 2: Definition der bipolaren Störung nach DSM IV; modifiziert nach „The bipolar disorder: A review“ (Price, Marzani-Nissen 2012).	6
Tabelle 3: Klassifizierung des BMI beim Erwachsenen; modifiziert nach "Obesity: preventing and managing the global epidemic."(World Health Organization 2000).	15
Tabelle 4: Klinische Identifikation des MetS, modifiziert nach "The third national cholesterol education program". (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002).	18
Tabelle 5: Internationale IDF- Definition zur Diagnosestellung eines MetS, modifiziert nach „Metabolic syndrom- A new world- wide definition“.(Alberti, Zimmet & Shaw 2006a).	18
Tabelle 6: Kohortenbeschreibung.....	35
Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichungen der Variablen BMI (kg/m ²), WHR, Taillen- und Hüftumfang (in cm), in Abhängigkeit der Gruppe (Patientengruppe n=119, Kontrollgruppe n=77).	40
Tabelle 8: Mittelwert und Standardabweichung der Variablen BMI (kg/m ²), WHR und Taillenumfang (in cm), in Abhängigkeit des Geschlechts (männlich n=97, weiblich n=99).	41
Tabelle 9: Parameterschätzer	41
Tabelle 10: Mittelwert und Standardabweichung der Variable MDA (µmol/l) in Abhängigkeit der Gruppe (Patientengruppe n=110; Kontrollgruppe n=76).....	42
Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Variablen MDA (µmol/l) und TBARS (µmol/l) in Abhängigkeit des Geschlechts (männlich n=94; weiblich n=92).	43
Tabelle 12: Parameterschätzer	43
Tabelle 13: Parameterschätzer	43
Tabelle 14: Mittelwert und Standardabweichung der Variable TAC (mmol/l) in Abhängigkeit der Gruppe (Patientengruppe n=67; Kontrollgruppe n=49).....	44

Tabelle 15: Mittelwert und Standardabweichung der Variable CRP (mg/l) in Abhängigkeit des Geschlechts (männlich n=98; weiblich n=90).....	44
Tabelle 16: Parameterschätzer	45
Tabelle 17: Mittelwert und Standardabweichung von SOD (ng/ml) in den einzelnen BMI- Klassen.....	47
Tabelle 18: Mittelwert und Standardabweichung von CRP (mg/l) in den einzelnen BMI- Klassen.....	48
Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung von IL-6 (pg/ml) in Abhängigkeit des Geschlechts (männlich n=66, weiblich n=43).	48

1 Einleitung

Der Begriff *Oxidativer Stress* hat in den letzten Jahren in vielen Bereichen der Naturwissenschaften an Bedeutung gewonnen. Er wird oftmals mit vorzeitigem Altern assoziiert und wird für viele, dem menschlichen Körper schadenden Prozesse, zur Verantwortung gezogen. Man vermutet, dass sich Oxidativer Stress ungünstig auf verschiedenste pathophysiologische Vorgänge im Körper auswirkt und demzufolge an der Entstehung und am Verlauf von diversen Krankheiten maßgebend beteiligt ist (Halliwell, Gutteridge 2007). Unter anderem wird auch suspiert, dass der Oxidative Stress an der Bipolaren Störung (früher manisch-depressives Kranksein) pathogenetisch beteiligt ist (Andreazza et al. 2008).

Die bipolar affektive Erkrankung im Speziellen weist eine hohe Prävalenz bezüglich der komorbid auftretenden Adipositas (Fagiolini et al. 2002) und dem metabolischen Syndrom auf (Fagiolini et al. 2005).

Trotz dem überzufällig häufigem gemeinsamen Auftreten, welches vielfach die Therapie der Erkrankung erschwert und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht, sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen noch nicht restlos erklärt (Keck, McElroy 2003).

Die Vermutung liegt allerdings nahe, dass sich die bipolar affektive Erkrankung, die Adipositas und das metabolische Syndrom gemeinsame pathophysiologische Pfade teilen (Taylor, MacQueen 2006).

Möglicherweise könnte hier der Oxidative Stress als Erklärungsmodell dienlich sein, da dieser sowohl an der Pathophysiologie der bipolar affektiven Erkrankung (Andreazza et al. 2008) als auch an der Entstehung von Adipositas und dem metabolischen Syndrom mitbeteiligt zu sein scheint (Furukawa et al. 2004a).

Ebenso wird angenommen, dass proinflammatorische Zustände die bipolar affektive Erkrankung untermauern (Cunha et al. 2008, Berk et al. 2011).

Diese Diplomarbeit untersucht, im Rahmen der BIPFAT Studie, die Frage, ob sich bipolar affektiv Erkrankte und psychiatrisch gesunde Kontrollen in den oxidativen und inflammatorischen Parameter unterscheiden. Ebenso stellt sich die Frage, ob Patienten, mit bipolar affektiver Erkrankung, Unterschiede bezüglich der oxidativen und inflammatorischen Parameter in Abhängigkeit ihrer Gewichtsklasse und dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms zeigen.

2 Theoretische Hintergründe

2.1 Die bipolar affektive Störung

Die bipolar affektive Störung (BP) gehört zum Formenkreis der affektiven Erkrankungen, welche durch Störungen des Affekts charakterisiert sind (Arolt, Reimer & Dilling 2011).

Typisch für die BP ist der Wechsel zwischen depressiven und manischen (BP Typ I) bzw. hypomanen Episoden (BP Typ II) sowie euthymen Stimmungslagen (unauffällige, „normale“ Stimmung) (Laux, Bauer 2011).

Geläufig sind die affektiven Krankheiten schon seit dem Altertum. Im 19. Jahrhundert wurden sie durch die französische Psychiatrie wissenschaftlich konkretisiert, 1923 wurden die affektiven Psychosen durch den deutschen Psychiater Kraepelin als „manisch depressives Irresein“ beschrieben und von den schizophrenen Psychosen abgegrenzt. 1966 erfolgte, durch Untersuchungen von Angst und Perres, eine Gegenüberstellung der unipolar melancholisch-depressiven Erkrankungen und der bipolar affektiven Erkrankungen. Diese, von da an übliche Zweiteilung, ermöglichte der Bezeichnung *bipolar*, die Beschreibung einer Krankheitsgruppe und deren Verlaufsform (Tölle, Windgassen 2012).

2.1.1 Symptomatologie

Für die BP charakteristisch ist das Vorliegen einer *Manie*. Als Gegenteil der Depression ist sie durch eine gehobene, euphorische oder dysphorische (gereizte) Stimmung definiert (Belmaker 2004).

Weitere Symptome der Manie sind vermehrte zielgerichtete Aktivitäten, ein vermindertes Schlafbedürfnis, Logorrhoe, Einfallsreichtum bis zur Ideenflucht reichend sowie Selbstüberschätzung, welche sich bis zu wahnhaften Größenideen steigern kann (Laux, Bauer 2011). Manische Patienten können in der Regel einem geregelten Alltag nicht mehr nachkommen, verlieren soziale Hemmungen und zeigen oft ein selbstgefährliches bzw. risikoreiches Verhalten (Rothenhäusler, Täschner 2012)

Aus leichtsinnigen Geldausgaben können schwere soziale Konsequenzen resultieren, Distanzlosigkeit, Enthemmung und Promiskuität sind oft für berufliche

und familiäre Tragödien verantwortlich (Belmaker 2004, Laux, Bauer 2011, Arolt, Reimer & Dilling 2011).

Eine leichtere und meist kürzer andauernde Form der Manie, ist die *Hypomanie*. Hypomane Patienten sind in der Lage, ihr Verhalten in einem sozial akzeptableren Rahmen zu halten (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Eine *depressive Symptomatik* umfasst psychische, psychomotorische und somatische Symptome (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Typische psychische Symptome wären: gedrückte, depressiv herabgesetzte Stimmung, Traurigkeit, Grübelneigung, Konzentrationsprobleme, Entscheidungsunfähigkeit, Insuffizienzgefühle, Angstzustände, Schuldgefühle, Gereiztheit, Apathie oder innere Unruhe sowie Denkstörungen in Form von Wahnideen (Verarmungswahn, Krankheitswahn, Verschuldungswahn). Sehr eindrücklich beschrieben wird ebenso die sogenannte *Losigkeitssymptomatik*, welche beispielsweise durch das Gefühl der Gefühlslosigkeit, Freudlosigkeit, Hoffnungslosigkeit, Lustlosigkeit, Energielosigkeit und Perspektivenlosigkeit beschrieben wird (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Zu den psychomotorischen Symptomen zählen unter anderem: Antriebsarmut, Hypomimie, Mangel an Energie oder Bewegungsarmut (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Somatische Symptome kommen in Form von Biorhythmusstörungen (Morgenpessimismus, Tagesschwankungen, unruhiger zerhackter Schlaf) und in Form von vegetativen Störungen (Mundtrockenheit, trockene und blasse Haut, tiefliegende verschattete Augen, Lichtempfindlichkeit, Neigung zur Obstipation, saures Aufstoßen, Menstruationsstörungen, verminderte Libido und Potenz) vor (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Die *Depression* bei BP (bipolare Depression) unterscheidet sich von der unipolar auftretenden Depression, im psychopathologischen Querschnitt, durch häufiger auftretende Gewichtszunahme und Hypersomnie. Im Vergleich dazu ist die unipolare Depression oft begleitet von Insomnie, Inappetenz und Gewichtsabnahme (Tölle, Windgassen 2012).

Des Weiteren lassen sich bei bipolar Depressiven häufiger psychomotorische Unruhe und psychotische Merkmale nachweisen (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Unter *Mischzustand* wird das in einer Episode gleichzeitige Auftreten von manischen und depressiven Symptomen verstanden. Diese gegensätzlichen, jedoch nebeneinander bestehenden Symptome, greifen ineinander über (Tölle, Windgassen 2012).

Während einer depressiven Stimmung können zum Beispiel Überaktivität und Rededrang vorliegen. Ebenso kann in einem Mischzustand eine prinzipiell manische Stimmungslage, von Agitiertheit, Antriebslosigkeit und Libidoverlust begleitet werden (Laux, Bauer 2011).

Der Begriff *Zyklothymia* oder eine *zyklothyme Persönlichkeit*, beschreibt einen Zustand bzw. eine Persönlichkeitsstruktur, bei welcher es zu stärkeren Stimmungsschwankungen kommt als beim psychisch gesunden Menschen. Eine „zum Himmel hoch jauchzende Stimmung“, begleitet von stark ausgeprägtem Optimismus und Aktivitätsdrang, wechselt schnell in eine „zu Tode betrübte Stimmungslage“, in der Pessimismus, Niedergeschlagenheit und erniedrigtes energetisches Niveau vorherrschen (Rothenhäusler, Täschner 2012).

2.1.2 Klassifikation und Diagnose

Die beiden gebräuchlichen Diagnoseklassifizierungssysteme für die BP sind die ICD-10 (Dilling, Mombour & Schmidt 2013) der Weltgesundheitsorganisation WHO und das DSM-IV (Sass et al. 2003) der American Psychiatric Association APA.

Eine BP wird gemäß der ICD in ihrer 10 Revision diagnostiziert, wenn mindestens zwei affektive Episoden vorhanden sind, in denen Stimmung, Antrieb und Aktivitätsniveau bedeutend gestört waren. Davon muss mindestens eine Episode hypomanisch, manisch oder gemischt sein (DGBS e.V. und DGPPN e.V. 2012).

Im Gegensatz zu der DSM IV lassen sich in der ICD-10 die einzelnen gegenwärtigen Episoden ebenfalls kodieren (siehe Tabelle 1). Die im DSM IV beschriebene Bipolar II Störung (BP II) ist dadurch charakterisiert, dass jeweils eine Hypomanie und Depression im Verlauf nachzuweisen sind, allerdings keine Manie. In der ICD-10 wird die Bipolar II Störung, sowie der durch einen raschen Phasenwechsel charakterisierte Verlauf, das sogenannte *Rapid Cycling* als auch die rezidivierenden manischen Episoden unter der Kategorie *sonstige bipolar affektive Störungen* kodiert. Das DSM lässt mehr Möglichkeiten zu, das Spektrum der BP zu beschreiben und sieht sowohl die BPI als auch die BPII auf der gleichen

hierarchischen Ebene (siehe Tabelle 2). Weiter ist die Hypomanie der Manie nicht untergeordnet (DGBS e.V. und DGPPN e.V. 2012).

Um die Diagnosekriterien für eine Hypomanie zu erfüllen, muss die gehobene Stimmung bzw. die erhöhte Aktivität zumindest 4 Tage lang durchgehend bestehen. Eine Manie hingegen muss mindestens 1 Woche lang vorhanden sein und geht mit einer eingeschränkten Berufsfähigkeit sowie einer gestörten sozialen Aktivität einher (Laux, Bauer 2011).

Eine Zykllothymie, definiert als chronische Instabilität der Stimmung, wird diagnostiziert, wenn es innerhalb von 2 Jahren zu multiplen Phasen depressiver Verstimmungen und Hypomanien kommt. Treten innerhalb eines Jahres mindestens 4 affektive Episoden auf, bezeichnet man diesen Verlauf als Rapid Cycling (Laux, Bauer 2011).

Im Allgemeinen umfasst eine genaue Diagnosestellung die Durchführung einer Anamnese, einer klinischen Beobachtung sowie den Ausschluss von somatischen Differentialdiagnosen (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Bei aktuell depressivem Zustandsbild ist die Exploration von früheren hypomanen oder manischen Episoden von großer Bedeutung. Eine Außen- oder Fremdanamnese kann sich hierbei als sehr hilfreich erweisen. Differentialdiagnostisch sind organisch bedingte psychische Störungen, nichtorganisch psychische Störungen (schizophrene und schizoaffektive Störungen) sowie eine durch Missbrauch psychotroper Substanzen ausgelöste Manie, von der BP abzugrenzen (Rothenhäusler, Täschner 2012)

Tabelle 1: Kodierbare bipolar affektive Störungen nach ICD-10; vgl. „S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen“ (DGBS e.V. und DGPPN e.V. 2012).

F 31	Bipolar affektive Störung
.0	gegenwärtig hypomanische Episode
.1	gegenwärtig manische Episode ohne psychotisches Syndrom
.2	gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Syndrom
.3	gegenwärtig leichte oder mittelgradig depressive Episode
.4	gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotischem Syndrom
.5	gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischem Syndrom
.6	gegenwärtig gemischt
.7	gegenwärtig remittiert
.8	sonstige bipolar affektive Störung
.80	Bipolar II Störung
.81	mit schnellem Phasenwechsel (Rapid Cycling)
.82	rezidivierende manische Episoden
F34.0	Zyklothymia

Tabelle 2: Definition der bipolaren Störung nach DSM IV; modifiziert nach „The bipolar disorder: A review“ (Price, Marzani-Nissen 2012).

Störung	Definition
Bipolar I	Manische oder gemischte Episode mit/ohne psychotische Episode und/oder schwerer Depression
Bipolar II	Hypomane Episode mit schwerer Depression, keine Manie im Verlauf
Zyklothymia	Hypomane und depressive Symptome, welche nicht den Kriterien einer bipolaren Störung Typ I oder II entsprechen; keine schwere depressive Episode im Verlauf
BIP nicht näher bezeichnet	Erfüllt nicht die Kriterien einer bipolar affektiven Störung Typ I oder II, schwerer Depression oder Zyklothymia

2.1.3 Ätiopathogenese

Nach bisherigem Wissensstand wird angenommen, dass die bipolar affektive Erkrankung auf dem Boden eines multifaktoriellen Geschehens entsteht. Als Basis für eine erhöhte Vulnerabilität können genetische Faktoren angesehen werden,

neurobiologische und psychosoziale Faktoren werden ebenso als pathogenetisch wirksam betrachtet (Haack, Pfennig & Bauer 2010).

Ein wesentlicher Unterschied zur unipolar affektiven Störung ist, dass die bipolar affektive Störung eine höhere biologische Disposition aufweist und die Entstehung der Erkrankung weniger von psychosozialen Belastungsfaktoren oder kritischen Lebensereignissen beeinflusst wird (Rothenhäusler, Täschner 2012).

In einer 2003 veröffentlichten Review wurde beispielsweise festgestellt, dass 1.gradige Verwandte eines BP-Patienten, ein 10 Mal höheres Erkrankungsrisiko aufweisen (Smoller, Finn 2003).

McGuffin hat die Heritabilität der BP sogar auf 85% geschätzt (McGuffin et al. 2003).

Weiter wurde ein erhöhtes Risiko für Verwandte eines BP-Patienten beschrieben, sowohl an der bipolar als auch an der unipolar affektiven Störung zu erkranken. Demgegenüber ist das Risiko eines Verwandten eines unipolar affektiv erkrankten Patienten für die Entstehung einer bipolar affektiven Störung nicht erhöht (Smoller, Finn 2003).

Durch die genetische Komponente ist zwar die Entstehung der Erkrankung nicht alleine erklärbar, jedoch für eine erhöhte Vulnerabilität zu Verantwortung zu ziehen (Tölle, Windgassen 2012).

Bezugnehmend auf nicht-genetische Risikofaktoren, fand eine dänische Studie heraus, dass der frühe Verlust eines Elternteils (vor allem der Mutter) in früher Kindheit (bis zum 5. Lebensjahr), mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist, bipolar affektiv zu erkranken (Mortensen et al. 2003).

Entsprechend dem „Vulnerabilitäts-Stress-Modell“ können bei vorhandener neurobiologischen Prädisposition (Haack, Pfennig & Bauer 2010) psychosoziale Belastungsfaktoren wie einschneidende seelische Erschütterungen, langandauernde Konflikte, Entwurzelungen oder der Verlust einer Bezugsperson die BP reaktiv auslösen bzw. krankheitsunterhaltend sein. Ebenso können somatische Erkrankungen einer Episode vorausgehen. Generell jedoch verläuft die Erkrankung erstaunlich umweltstabil (Tölle, Windgassen 2012).

Neurobiochemisch lassen sich im Rahmen der bipolar affektiven Störung Veränderungen bei den Neurotransmittern Serotonin, Noradrenalin und Dopamin feststellen (Laux, Bauer 2011).

Im entzündlich-immunologische System wurden Veränderungen im Sinne einer Erhöhung des C-reaktiven Protein (CRP) (Cunha et al. 2008) sowie Erhöhungen von pro-inflammatorischen Markern wie Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) und des Interleukin-2 Rezeptors (IL-2R) (Goldstein et al. 2009), vor allem während einer manischen Episode, gefunden.

Endokrinologisch kommt es zu Veränderung der Hypothalamus-, Hypophysen-, Nebennierenrinden(HPA)-Achse („Stressachse“). Diese bewiesenen Abweichungen lassen sich sowohl bei uni- als auch bei bipolarer Depression nachweisen und basieren sowohl auf einer erhöhten basalen Sekretion von Kortisol und dem adrenokortikotropen Hormon als auch auf einer fehlenden Suppression im Dexamethason-Hemmtest (Laux, Bauer 2011).

2.1.4 Epidemiologie

Eine genaue Angabe zur Prävalenz der BP ist schwer zu stellen, da es verschiedene diagnostische Kriterien und pathologische Grenzbereiche gibt (Laux, Bauer 2011).

Pini et al. fassten mehrere europäische Studien zusammen, welche nur etablierte diagnostische Kriterien nach DSM III/IV oder ICD-10 verwendeten, um eine bipolar affektive Störung vom Typ I oder II zu diagnostizieren (Pini et al. 2005). Daraus resultierte eine ungefähre Lebenszeitprävalenz von 1%. Erweitert man die diagnostischen Kriterien um das weiter reichende Bipolare Spektrum (Akiskal 1996), kommt man sogar auf eine Lebenszeitprävalenz von fast 6%. Unterschiede bezüglich der Geschlechtsverteilung wurden praktisch nicht festgestellt (Pini et al. 2005).

Eine von anderen Autoren durchgeführte Studie gab die Lebenszeitprävalenz der BP I-Störung mit 0,6%, die der BP II-Störung mit 0,4% an. Der Erkrankungsbeginn lag im Durchschnitt bei 18,4 Jahren für die BP I und bei 20,0 Jahren für die BP II. (Merikangas et al. 2011).

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Prävalenz wurde ein minimaler Unterschied gefunden. Für BP I weisen Männer eine Prävalenz von 0,8% auf, Frauen liegen bei 1,1%. Ähnlich ist der Unterschied auch bei BP II, wonach Männer eine Prävalenz von 0,9% und Frauen eine Prävalenz von 1,3% aufweisen (Merikangas et al. 2007).

Diese unterschiedlichen Prävalenzraten liegen wahrscheinlich, wie eingangs erwähnt, sowohl in den unterschiedlichen Definitionen als auch innerhalb der Bandbreite der von der APA und WHO herausgegebenen Diagnosekriterien und der Erweiterung durch das bipolare Spektrum. Bei Patienten mit subsyndromalen Syndromen hatten manche Forscher nach der Herausgabe des DSM IV Bedenken, dass diese weder adäquat diagnostiziert noch therapiert werden würden (Hausmann 2007).

Weiter wurde angenommen, dass bei initial unipolar depressiv diagnostizierten Patienten die Inzidenz höher als bisher angenommen ist, im Laufe der Erkrankung (hypo)-manische Phasen zu entwickeln und letztendlich die Polarität zu „switchen“ (Goldberg, Harrow & Whiteside 2001).

Möglicherweise sind einige, nach den aktuellen Diagnosekriterien diagnostizierten, unipolaren Störungen eigentlich bipolare Störungen, die in Folge vorteilhaft mit Stimmungsstabilisierern therapiert werden könnten (Rothenhäusler, Täschner 2012).

2.1.5 Verlauf und Prognose

Die BP ist eine meist chronisch verlaufende Erkrankung, welche oft von einem unzureichenden Therapieerfolg und bedeutenden psychosozialen Beeinträchtigungen begleitet ist (Haack, Pfennig & Bauer 2010).

Assoziiert mit einer beträchtlichen Mortalität und Morbidität, leiden viele Patienten, welche anfangs nur eine depressive oder manische Episode hatten, in weiterer Folge ihr Leben lang an dieser Erkrankung (Bauer, Pfennig 2005).

Die Ansicht, die BP wäre - im Gegensatz zur Schizophrenie - eine benigne Erkrankung, hat sich in den letzten Jahren verändert, da sie von einer beträchtlichen Anzahl an somatischen und psychiatrischen Komorbiditäten und kognitiven Dysfunktionen begleitet wird (Hausmann 2007).

Weiter kommt hinzu, dass sie oft zu spät diagnostiziert und behandelt wird (Hausmann 2007), weswegen die Prognose für die BP, im Gegensatz zu früher, als insgesamt weniger günstig beurteilt wird (Laux, Bauer 2011).

Zu 70% beginnt die BP mit einer depressiven Episode (Laux, Bauer 2011), wobei ein geschlechterspezifischer Trend beschrieben wurde, wonach Männer als Erstsymptom eher eine Manie aufweisen, Frauen hingegen eher dazu neigen, zu Beginn eine depressive Episode zu entwickeln. (Baldassano 2006).

Die Depression tritt gegenüber der (Hypo)manie im Verhältnis 3:1 auf (Laux, Bauer 2011), bei BP II Störungen dominieren eher depressive als hypomane Episoden oder Mischzustände (Judd et al. 2003).

Coryell et al beschrieben einen schlechteren Verlauf bei Patienten mit einem früheren Krankheitsbeginn (unter dem 20. Lebensjahr). Diese würden mehr Zeit (Wochen) in depressiven Episoden verbringen als jene mit einem späteren Beginn. Ebenso ist die Wahrscheinlichkeit zum Drogenmissbrauch höher, Panikattacken treten häufiger auf und es kommt zu mehr Suizidversuchen (Coryell et al. 2013).

Eine Studie berichtete über eine 2,6-fach erhöhte Gesamtmortalität bei bipolar affektiv Erkrankten, mit signifikanter Erhöhung aller natürlichen Todesursachen, ausgenommen Neoplasien. (Osby et al. 2001).

Eine von Jules Angst durchgeführte Langzeitstudie kam sogar zu dem Ergebnis, dass BP II-Erkrankte einen Trend vorweisen, ein geringeres Krebsrisiko zu haben. Für kardiovaskuläre Todesursachen wurde der Schweregrad der Manie in Korrelation gestellt. So haben beispielsweise BP I-Patienten ein höheres Risiko einen kardiovaskulären Tod zu erleiden als BP-II Patienten. Dieser Umstand wurde unter anderem durch den Lebensstil (Alkoholkonsum, Ernährungsgewohnheiten) erklärt (Angst et al. 2013).

Die Suizidrate wird in der Literatur mit 19% beziffert und weist eine Variationsbreite von 9-60% auf (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Nach Leverich haben Patienten mit einem Suizidversuch - verglichen mit Patienten ohne Suizidversuch- eine positive Familienanamnese bezüglich Suizidversuchen und Substanzmissbrauch, eine erhöhte Inzidenz an kindlichem Missbrauch, mehr Krankenhausaufenthalte aufgrund depressiver Episoden,

vermehrte Suizidgedanken während affektiver Episoden und leiden an schwereren Verläufen der Manie. Weitere Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko eines Suizidversuches einhergehen, sind Achse-1 (z.B.: Angststörung, Essstörung, Drogen- und Alkoholmissbrauch) und Achse-2 Komorbiditäten (z.B.: paranoide, schizoide, dependente oder antisoziale Persönlichkeitsstörungen), basierend auf dem DSM-IV (Leverich et al. 2003).

Patienten mit einem schnellen Phasenwechsel, sogenannte *rapid cyclers*, zeigen ein erhöhtes Risiko, einen Suizidversuch zu begehen (Laux, Bauer 2011).

Es wurde berichtet, dass 41% der Patienten, die in die Kategorie Rapid Cycling fallen, mindestens einen Suizidversuch vorgenommen haben (Gao et al. 2009).

Insgesamt wird das Risiko eines Suizides vor allem in den ersten Jahren nach Diagnosestellung einer BP als hoch eingestuft (Osby et al. 2001), weshalb die phasenstabilisierende und suizidprophylaktische Wirkung, vor allem von Lithium, eine enorme Bedeutung hat (Laux, Bauer 2011).

2.1.6 Komorbiditäten

Bezüglich komorbiden psychiatrischen Störungen lieferte eine Studie von McElroy das Ergebnis, dass 65% der getesteten Kohorte (288 BP I und BP II Patienten), die Kriterien für zumindest eine Achse-1 Störung, nach DSM-IV erfüllten. Dabei dominierten Angststörungen und Substanzmissbrauch vor Essstörungen. Das gemeinsame Auftreten von Achse-1 Störungen und BP wurde assoziiert mit einem früheren Krankheitsbeginn und einem schlechteren Verlauf (McElroy et al. 2001).

Somatische Erkrankungen wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen, das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus, muskuloskelettale Erkrankungen und Migräne treten oft gemeinsam mit der BP auf (DGBS e.V. und DGPPN e.V. 2012).

Das Vorliegen von somatischen Komorbiditäten kann die Prognose von BP Patienten insofern verschlechtern, als dass diese vermehrt inner- und außerklinisch, aufgrund längerer und schwerer verlaufenden depressiven Episoden, behandelt werden müssen (Thompson et al. 2006).

Die Entstehung von somatischen Komorbiditäten hat wahrscheinlich einen gemeinsamen Nenner, der möglicherweise in dem gehäuften Auftreten von Adipositas zu liegen scheint. Demnach stellt die Adipositas einen Risikofaktor dar,

der zur Entstehung eines Diabetes mellitus oder an kardiovaskulären Erkrankungen beiträgt (DGBS e.V. und DGPPN e.V. 2012).

2.1.7 Therapie

Die Therapie der BP besteht aus 3 Strategien. Die Akutbehandlung einer affektiven Episode, die Aufrechterhaltung einer Euthymie mittels Stimmungsstabilisatoren und die Rezidivprophylaxe. Um eine akute Manie zu therapieren, ist oft ein stationärer Aufenthalt notwendig, da es den Patienten - bei ausgeprägter Symptomatik - an jeglicher Krankheitseinsicht fehlt. Pharmakologisch stehen 3 Substanzgruppen zur Verfügung, die abhängig von der Vorgeschichte des Patienten und der jeweiligen Akutsymptomatik zum Einsatz kommen, nämlich Neuroleptika (Atypika), Lithium oder Antikonvulsiva. Benzodiazepine zur Sedierung sollten nur ergänzend und vorübergehend eingesetzt werden (Laux, Bauer 2011).

Der Goldstandard zur Behandlung einer euphorischen Manie ist nach wie vor Lithium. Bei gereizten dysphorischen Manien, gemischten Episoden oder schnellem Phasenwechsel werden hingegen Atypika und Valproinsäure (Antikonvulsivum) bevorzugt eingesetzt. Treten während einer Manie psychotische Symptome auf, werden Lithium oder Antikonvulsiva auch mit Atypika kombiniert (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Die Akuttherapie einer bipolaren Depression zielt vor allem auf Suizidprävention, Stimmungsaufhellung und Antriebsnormalisierung ab (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Die Behandlung mit Antidepressiva ist umstritten (Laux, Bauer 2011), da sie ein erhöhtes Switch- bzw. Rapid-Cycling Risiko aufweisen (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Der Einsatz von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Noradrenalin und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) ist günstiger, da diesbezüglich ein geringeres Risiko vorliegt als bei trizyklischen (TZA) oder dual wirkenden Antidepressiva (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Anscheinend ist das Switch-Risiko bei der BP II geringer als bei der BP I (Laux, Bauer 2011), was eine Langzeittherapie mit Antidepressiva in der Kombination mit Atypika/ Stimmungsstabilisierer vertretbar macht (Rothenhäusler, Täschner 2012). Medikament der ersten Wahl in der Akuttherapie der Depressio ist Quetiapin (Atypikum), gefolgt von Lithium, Lamotrigin oder Valproinsäure (Antikonvulsiva) oder einer Kombination aus Antidepressivum und Lithium, Antidepressivum und Valproinsäure, Lithium und Valproinsäure oder Atypikum und Antidepressivum (Rothenhäusler, Täschner 2012). Vorsicht ist allerdings bei der Gabe von Lamotrigin geboten, da dieses Medikament nicht zur Akuttherapie der Manie zugelassen ist (DGBS e.V. und DGPPN e.V. 2012).

Die Therapie einer Akutphase sollte bereits im Hinblick auf die Phasenprophylaxe angelegt werden, da diese beiden Behandlungsstrategien oft ineinander übergreifen (DGBS e.V. und DGPPN e.V. 2012).

Nach einer halbjährigen Erhaltungstherapie folgt die Rezidivprophylaxe, bei welcher als Mittel 1. Wahl Lithium, Valproinsäure, Olanzapin/Quetiapin (Atypika) oder Kombinationen aus beispielsweise Lithium und Quetiapin oder Valproinsäure und Quetiapin eingesetzt werden (Rothenhäusler, Täschner 2012).

Da es unter der medikamentösen Therapie, insbesondere bei der Einnahme von Lithium, trizyklischen Antidepressiva, Valproinsäure, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon zu einer Gewichtszunahme kommen kann (möglicherweise mit konsekutiver Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, einer Adipositas, eines metabolischen Syndroms oder eines Diabetes Mellitus), müssen unter anderem das Gewicht und laborchemische Parameter regelmäßig kontrolliert werden. Wichtig für einen guten Therapieerfolg sind die genaue Aufklärung und das Einverständnis des Patienten über die Behandlungsziele in der Akut- und Langzeittherapie sowie eine genaue Information über Wirkung und mögliche Wechsel- und Nebenwirkungen der verschriebenen Medikation (DGBS e.V. und DGPPN e.V. 2012).

Begleitende Therapieoptionen sind psychotherapeutische und psychoedukative Verfahren, die einen wertvollen Beitrag zur Unterstützung der Patienten hinsichtlich ihrer Compliance, ihrer sozialen Integration und der Reduktion von Rückfällen leisten (Laux, Bauer 2011).

2.2 Adipositas und Metabolisches Syndrom bei bipolar affektiver Störung

2.2.1 Adipositas und Anthropometrie

Die Adipositas ist eine Erkrankung, die durch eine übermäßig hohe Fettansammlung gekennzeichnet ist und je nach Verteilungsmuster und Schweregrad zu erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann (World Health Organization 2000).

Die Ursache liegt in einer zu hohen Energiezufuhr, die den tatsächlichen Energiebedarf übersteigt (Herold 2011).

Um Übergewicht (ein über die Norm erhöhtes Körpergewicht) bzw. Adipositas zu definieren, werden unter anderem anthropometrische Methoden wie der Body Mass Index (BMI), der Bauchumfang oder die Waist to Hip-Ratio (WHR) verwendet. Unter Zuhilfenahme des BMI kann eine Abschätzung des Körperfettgehalts ermittelt werden und das daraus resultierende Risiko für Folge- bzw. Begleiterkrankungen abgeleitet werden. Mittels WHR und Taillenumfang kann eine genauere Aussage über die Fettverteilung getroffen werden, da vor allem das viszerale Fett mit einem höheren Risiko für Komorbiditäten einhergeht als eine periphere Fettverteilung (Rathmanner 2006).

Der BMI wird berechnet, indem man das Körpergewicht in Kilogramm durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat dividiert (kg/m^2). Laut WHO wird unabhängig vom Geschlecht, Übergewicht ab einem BMI von 25 definiert (siehe Tabelle 3), Adipositas liegt ab einem BMI von 30 vor (World Health Organization 2000).

Ergibt der Taillenumfang beim Mann $\geq 102\text{cm}$ bzw. bei der Frau $\geq 88\text{cm}$ liegt eine abdominelle Adipositas vor, ein WHR >1 beim Mann und ein WHR $>0,8$ bei der Frau spricht ebenfalls für eine abdominelle Fettverteilung (Rathmanner 2006).

Tabelle 3: Klassifizierung des BMI beim Erwachsenen; modifiziert nach "Obesity: preventing and managing the global epidemic."(World Health Organization 2000).

Klassifikation	BMI	Risiko f. die Entstehung von Komorbiditäten
Untergewicht	<18,5	gering (jedoch erhöhtes Risiko f. andere Erkrankungen)
Normalgewicht	18,5-24,9	durchschnittlich/normal
Übergewicht	≥25	
Preadipositas	25-29,9	leicht erhöht
Adipositas Grad I	30-34,9	mittelgradig erhöht
Adipositas Grad II	35-39,9	stark erhöht
Adipositas Grad III	>40	sehr stark erhöht

2.2.2 Ätiologie und Prävalenz der Adipositas

Hinsichtlich der Entstehung der Adipositas geht man von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Genetische Faktoren, Grunderkrankungen oder die Einnahme von Medikamenten können maßgebend an diesem Prozess beteiligt sein. Hauptverantwortlich für die Entwicklung einer Adipositas ist jedoch ein bewegungsarmer Lebensstil, gekoppelt mit nährstoffarmer und hochkalorischer Kost. Zusätzlich können psychiatrische Faktoren („binge-eating“), psychischer Stress, Nikotinverzicht bei Nikotinabhängigkeit oder Alkoholkonsum zur Ätiologie beitragen (Rathmanner 2006).

Die WHO geht mittlerweile von einer alarmierend großen Zahl an übergewichtigen und adipösen Menschen weltweit aus. Von dieser hohen Prävalenz sind ebenso Entwicklungsländer betroffen, wobei hier die Adipositas mit der Unterernährung (BMI < 18,5) koexistiert (World Health Organization 2000).

Aus einer Übersichtsarbeit, die nur den Europäischen Raum abhandelt, geht hervor, dass die Prävalenz von Adipositas bei Männern zwischen 4% bis 28,5% und bei Frauen zwischen 6,2% bis 36,5% liegt. Die höchsten Prävalenzraten hatten Spanien und Italien (Berghofer et al. 2008).

Hinsichtlich der Geschlechtsunterschiede neigen Frauen, nach Angaben der WHO, eher zur Adipositas als Männer, diese sind jedoch im Allgemeinen häufiger übergewichtig als Frauen (World Health Organization 2000).

Für Österreich bedeutet dies, dass 43% aller österreichischen Männer übergewichtig und 12% adipös sind, wohingegen nur 29% aller österreichischen Frauen übergewichtig, jedoch 13% adipös sind (Klimont, Kytir & Leitner 2007).

2.2.3 Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom (MetS) ist ein Symptomenkomplex, bestehend aus mehreren Risikofaktoren, welche die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen begünstigen. Hauptverantwortlich für die Entwicklung eines MetS sind Übergewicht bzw. Adipositas, körperliche Inaktivität und genetische Faktoren (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002).

Folgende 6 Parameter sind im Allgemeinen bekannt zu diesem Syndrom zu führen:

- Abdominelle Fettsucht
- Dyslipidämie
- Bluthochdruck
- Insulinresistenz und/oder Glucoseintoleranz
- prothrombotischer Zustand
- proinflammatorischer Zustand

(National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002).

Die gebräuchlichsten Definitionen zur Diagnosestellung sind die der WHO (Consultation 1999), die des National Cholesterol Education Program (NCEP) (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002) und jene der International Diabetes Foundation (Alberti, Zimmet & Shaw 2006a).

Im Folgenden werden die einzelnen Parameter erklärt:

Die *abdominelle Fettsucht* wird mittels Taillenumfang gemessen und gilt laut NCEP als dominantester Diagnosefaktor für das MetS. Die *Dyslipidämie*

beschreibt einen Lipidzustand, bei dem eine Erhöhung der Triglyceride - bei gleichzeitig niedrigem HDL-Cholesterin - vorliegt. *Bluthochdruck* wird ab einem systolischen Wert von 130mmHg und einem diastolischen Wert von 85mmHg definiert (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002).

Im Unterschied zur NCEP ATP III definiert die WHO das metabolische Syndrom insofern ein wenig anders, als dass sie die *Insulinresistenz* als unabdingbares Diagnosekriterium ansieht (Consultation 1999).

Ein *proinflammatorischer Zustand* im Sinne einer messbaren CRP-Erhöhung ist bei Personen mit MetS häufig vorhanden. Die Ursache hierfür scheinen mehrere Mechanismen zu sein, einer davon ist dadurch erklärbar, dass extrem erhöhtes Körperfett zur Erhöhung von entzündungsfördernden Zytokinen und in weiterer Folge zur Erhöhung des CRP führt (Grundy et al. 2004).

Ein *prothrombotischer Zustand*, gekennzeichnet durch eine Erhöhung der Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren und des Fibrinogen, scheinen ebenfalls mit dem MetS assoziiert zu sein. Da vor allem Fibrinogen, gleich wie das CRP, als Antwort auf einen Zytokinanstieg erhöht ist, ist eine metabolische Verbindung der inflammatorischen und prothrombotischen Zustände wahrscheinlich (Grundy et al. 2004).

Das MetS wird nach der NCEP ATP III dann diagnostiziert, wenn drei oder mehr der in Tabelle 4 beschriebenen Parameter bei einem Patienten vorhanden sind. Es wurde keine Evidenz gefunden, bei der Diagnosestellung eine Routinemessung der Insulinresistenz, der inflammatorischen oder prothrombotischen Verhältnisse durchzuführen. Als Hauptdiagnosekriterium gilt die Adipositas, da alle weiteren Risikofaktoren als Folgeerscheinung aufzufassen sind (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002).

Tabelle 4: Klinische Identifikation des MetS, modifiziert nach "The third national cholesterol education program". (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002).

<i>Risikofaktoren</i>	<i>Cut-off-Wert</i>
<i>Abdominelle Adipositas</i>	<i>Taillenumfang</i>
Männer	>102cm
Frauen	> 88cm
Triglyceride	≥150mg/dl
<i>HDL Cholesterin</i>	
Männer	<40mg/dl
Frauen	<50mg/dl
Blutdruck	≥130/85mmHg
Nüchternblutzucker	≥110mg/d

In Tabelle 5 sind die Definitionskriterien der IDF aufgelistet. Hervorstechend bei diesen ist die Rücksichtnahme auf verschiedene Ethnizitäten, bezogen auf den Bauchumfang (Alberti, Zimmet & Shaw 2006a).

Tabelle 5: Internationale IDF- Definition zur Diagnosestellung eines MetS, modifiziert nach „Metabolic syndrom- A new world- wide definition“.(Alberti, Zimmet & Shaw 2006a).

<i>Risikofaktoren</i>	<i>Cut Off Wert- Europa</i>
<i>Bauchumfang</i>	
Männer	≥94cm
Frauen	≥80cm
Triglyceride	≥150mg/dl oder dagegen eingenommene Medikation
<i>Erniedrigtes HDL-Cholesterin</i>	
Männer	≤40mg/dl
Frauen	≤50mg/dl
Blutdruck	≥130/80mmHg oder dagegen eingenommene Medikation
<i>Nüchternblutzucker</i>	≥100mg/dl oder ein vor kurzem diagnostizierter DM II

2.2.4 Adipositas und das metabolische Syndrom bei bipolar affektiv Erkrankten

2.2.4.1 Adipositas bei BP

Trotz der Tatsache, dass die Behandlung einer bipolar affektiven Erkrankung durch die oftmals auftretende, eventuell pharmakotherapeutisch verursachte,

Gewichtszunahme sowie durch das häufige Auftreten von Übergewicht und Adipositas erschwert wird, sind dessen Zusammenhänge noch nicht genau erklärt. Die Adipositas und der Formenkreis der affektiven Störungen sind sich phänomenologisch gesehen in vielem ähnlich. Beispielsweise treten bei beiden Erkrankungen Störungen in den Essgewohnheiten, körperliche Inaktivität, Gewichtszunahme, erhöhte Morbidität und Mortalität hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen und Typ II Diabetes auf (Keck, McElroy 2003).

Bipolar affektiv Erkrankte haben sehr wahrscheinlich ein höheres Risiko übergewichtig bzw. adipös zu werden als die Normalbevölkerung (Fagiolini et al. 2002).

Auch Elmslie verdeutlichte dies in einer Untersuchung von 89 euthymen bipolaren Patienten, die hinsichtlich Übergewicht und Adipositas - im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe - evaluiert wurde. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass bipolar affektiv erkrankte Frauen häufiger an Übergewicht und Adipositas leiden als psychiatrisch gesunde Frauen. Bipolar affektive Männer waren signifikant adipöser, wenngleich nicht übergewichtiger als die männliche Kontrollgruppe. Überdies ergab ein Vergleich innerhalb der Patientengruppe, dass jene Patienten, die mit Antipsychotika behandelt wurden, häufiger an Adipositas leiden als Patienten ohne Antipsychotika- Therapie (Elmslie et al. 2000).

McIntyre bestätigte mit einer Studie ebenso, dass affektive Patienten, vor allem weibliche (sowohl bipolar als unipolar affektive), häufiger an Adipositas leiden und dass eine Medikation mittels Antipsychotika mit der Adipositas assoziiert ist (McIntyre et al. 2006).

Eine Langzeitstudie untersuchte die Prävalenz des gemeinsamen Auftretens von Adipositas bei der BP und die Veränderung des Gewichts während der Akut- bzw. Erhaltungstherapie. Jene Patienten, welche zu Beginn der Untersuchung bereits übergewichtig oder adipös waren, durchlitten mehr depressive Episoden als normalgewichtige BP-Patienten. Während der Akuttherapie fand besonders bei den Normal- und Übergewichtigen die größte Gewichtszunahme statt. Adipöse hingegen nahmen signifikant nicht mehr zu. Diese Ergebnisse untermauerten die von den Autoren gestellte Hypothese, dass bipolar affektiv erkrankte Patienten, vor allem während der Akuttherapie, einem höherem Risiko ausgesetzt sind,

Gewicht zuzunehmen - bis sie anscheinend ein gewisses Gewichtsplateau erreichen. Die Zunahme des BMI korrelierte im Übrigen positiv mit der Schwere der Depression (Fagiolini et al. 2002).

Von denselben Autoren wurde ein Jahr später untersucht, ob sich adipöse von nicht adipösen BP-Patienten hinsichtlich ihrer soziodemographischen Merkmale und ihres klinischen Verlaufes unterscheiden. Die Gruppe der adipösen BP-Patienten hatte signifikant weniger Ausbildungsjahre, mehr depressive und manische Episoden im Verlauf und verbrachte mehr Zeit in der Akutbehandlung als die nicht adipöse Gruppe. Ebenso war die Rückfallquote während der Erhaltungstherapie bei den Adipösen höher als bei den nicht- adipösen BP-Patienten. Insgesamt wurden alle Ergebnisse mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht (Fagiolini et al. 2003).

Es wurde jedoch nicht nur auf dem Gebiet der Medikation und deren möglichen Nebenwirkungen geforscht, bipolar affektive Patienten wurden auch bezüglich ihrer sportlichen Aktivität und Ernährungsweise untersucht. So haben beispielsweise Elmslie et al festgestellt, dass sich sowohl männliche als auch weibliche bipolare Patienten, verglichen mit psychiatrisch gesunden Kontrollen, mehr Kalorien zuführen. Teilweise geschieht das in Form von hochkalorischen Getränken. Sportliche Aktivitäten wurden von der Patientengruppe ebenfalls weniger oft ausgeführt als von der gesunden Kontrollgruppe (Elmslie et al. 2001). Eine mögliche Antwort auf die beobachtete Zufuhr hochkalorischer Getränke könnte die anticholinerge Eigenschaft einiger Atypiker sein, die zu Mundtrockenheit führt (Torrent et al. 2008).

Weiter wurde diskutiert, dass bipolare Patienten oft an leichtgradigen Essstörungen leiden, ohne jedoch die dafür nötigen diagnostischen Kriterien zu erfüllen (Torrent et al. 2004).

2.2.4.2 Metabolisches Syndrom bei BP

Aus einer aktuellen Übersichtsarbeit ging hervor, dass von insgesamt 5531 Patienten, die an einer majoren Depression leiden, 30,5% die Diagnosekriterien

eines Metabolischen Syndroms, unter der Verwendung von ATP III-WHO und IDF-Kriterien, erfüllten. Unter den einzelnen Definitionen wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Prävalenz gefunden. Ein weiteres Resultat dieser Studie war die Assoziation der hohen Prävalenz mit der Einnahme von Antipsychotika (Vancampfort et al. 2013).

Fagiolini et al unterstrichen mit ihren Ergebnissen diese alarmierend hohe Prävalenzrate bei bipolar affektiv Erkrankten. Von 171 Patienten entsprachen 30% den Kriterien zur Diagnose eines MetS nach den ATP III Richtlinien (Fagiolini et al. 2005).

Das MetS, insbesondere die Teilfaktoren Adipositas und Dyslipidämie, sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert, depressive Symptome zu entwickeln (Akbaraly et al. 2009). Vice versa wurde die Depression als prädisponierender Faktor für die Entwicklung eines MetS gesehen (Vanhala et al. 2009).

Bezüglich der Assoziationen zwischen der BP und dem MetS geht man von einem gemeinsamen pathophysiologischen Pfad aus. Den beiden Erkrankungen gemeinsam sind Veränderungen in hormonellen und immunologischen Systemen sowie Dysregulationen im autonomen Nervensystem. Ebenso scheinen sie gemeinsame Risikofaktoren aufzuweisen, wie zum Beispiel eine gestörte Glucose- und Insulinregulation, Störungen in der HPA-Achse oder im Hypothalamus-Schilddrüsenregelkreis (Taylor, MacQueen 2006).

2.3 Oxidativer Stress und Inflammation bei bipolar affektiver Erkrankung

2.3.1 Definition Oxidativer Stress

Die Termini *Oxidativer Stress* (OxS) und *Freie Sauerstoffradikale* (ROS-reactive oxygen species) erregen seit Jahren eine enorme Aufmerksamkeit. Sie werden nicht nur in den Bereichen des Alterns und der altersbedingten Erkrankungen immer wieder erwähnt, OxS scheint auch an der Ätiologie einiger neurodegenerativer Erkrankungen, beispielsweise Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson mitbeteiligt zu sein (Gandhi, Abramov 2012).

Vor allem Neurone und Gliazellen im ZNS reagieren sehr sensibel auf oxidative Schädigungen und inflammatorische Prozesse (Kapczinski et al. 2011).

Es stellt sich die Frage, wie entsteht nun Oxidativer Stress?

Für das Überleben eines eukaryotischen Organismus ist Sauerstoff essentiell. Sauerstoff hat ein hohes Redoxpotential, das heißt, er eignet sich ausgezeichnet dazu, von einem anderen Substrat Elektronen aufzunehmen (Gandhi, Abramov 2012).

ROS sind sehr reaktive Sauerstoffverbindungen die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen aufweisen. Sauerstoff (O_2) wird aufgrund seiner beiden ungepaarten Elektronen auch als Radikal bezeichnet und strebt danach weitere Elektronen aufzunehmen. Nimmt O_2 ein Elektron auf, entsteht das Superoxidanion O_2^- . Wird ein weiteres Elektron aufgenommen, entsteht Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Eine noch höhere Oxidationsstufe weist das Hydroxylradikal OH^\cdot auf (Grote, Pohl 2005).

Unter physiologischen Bedingungen entstehen ROS (O_2^- , H_2O_2 und OH^\cdot) im Zuge von Stoffwechselaktivitäten der mitochondrialen Elektronentransportkette und Cytochrom P₄₅₀ Oxidasen (Nikolaus, von Zglinicki 2005).

Da hohe O_2^- - bzw. H_2O_2 Konzentrationen zu konsekutiven Zellschädigungen führen können, besitzt die Zelle antioxidative Schutzmechanismen wie die Enzyme Superoxid-Dismutase (SOD) und Katalase (KAT) sowie Peroxidasen (Glutathion-Peroxidasen), die ROS katalytisch abbauen (Grote, Pohl 2005).

Oxidativer Stress entsteht dann, wenn die Balance zwischen Antioxidantien und Oxidantien (ROS) zugunsten der Oxidantien gestört ist (Sies 1991).

Überschreitet dann die Konzentration an ROS die Entgiftungskapazität der Zelle, resultieren Schäden an Lipiden, Proteinen und an der DNA (Nikolaus, von Zglinicki 2005).

2.3.1.1 Ursachen, Folgen und messbare Endprodukte des OxS

Oxidativer Stress kann durch endogene oder exogene Faktoren ausgelöst werden. Endogene Faktoren entstehen beispielsweise durch Entzündung, Infektion, Ischämie, maligne Prozesse, psychischen Stress, Hochleistungssport oder Altern. Exogene Faktoren wären Alkohol, Nikotin, Medikamente, Schwermetall- und Strahlenbelastung (Halliwell, Gutteridge 2007).

In Abhängigkeit des Ortes, der durch ROS geschädigt wird ist es jedoch nur möglich die daraus resultierenden Endprodukte (siehe Abbildung 1) zu messen (Reininghaus et al. 2014), da ROS per se zu kurzlebig und daher nicht messbar sind. Folgend wird die Entstehung der Endprodukte erklärt:

Bei der Lipidperoxidation kommt es zur Peroxidation ungesättigter Fettsäuren durch ROS (siehe Abbildung 1). Dieser Prozess löst Reaktionen in zellulären Membranen aus (Kettenreaktion) und weitere Lipidperoxide entstehen. Aufgrund der veränderten Membranpermeabilität und deren Transportproteinen sowie durch die Peroxidationsketten entstehen schließlich toxische Endprodukte wie *Malondialdehyd (MDA)*, welche wiederum für Proteinschäden verantwortlich sind (Nikolaus, von Zglinicki 2005) und oft durch die *thiobarbituric acid reactive substance (TBARS)* gemessen werden.

ROS können auch durch Aufbruch von Peptidketten einen Umbau an den Aminosäure-Seitenketten bewirken und so zu oxidativer Proteinmodifikation und zur Bildung von *Carbonylproteinen* führen (Nikolaus, von Zglinicki 2005).

An der DNA können Einzel- und Doppelstrangbrüche inklusive Basenmodifikationen mit nachfolgenden Translationsblockaden oder Fehlpaarungen entstehen, die schließlich - falls sie nicht repariert werden sollten - in fixierten Mutationen, beispielsweise Punktmutationen, enden können (Nikolaus, von Zglinicki 2005).

Analog zu ROS existieren noch reaktive Stickstoffverbindungen (RNS-*reactiv nitrogen species*). Zu ihnen zählen die Radikale Stickstoffmonoxid NO und das aus der Reaktion von NO und O_2^- entstehende Peroxinitrit ONOO (Sies 1997).

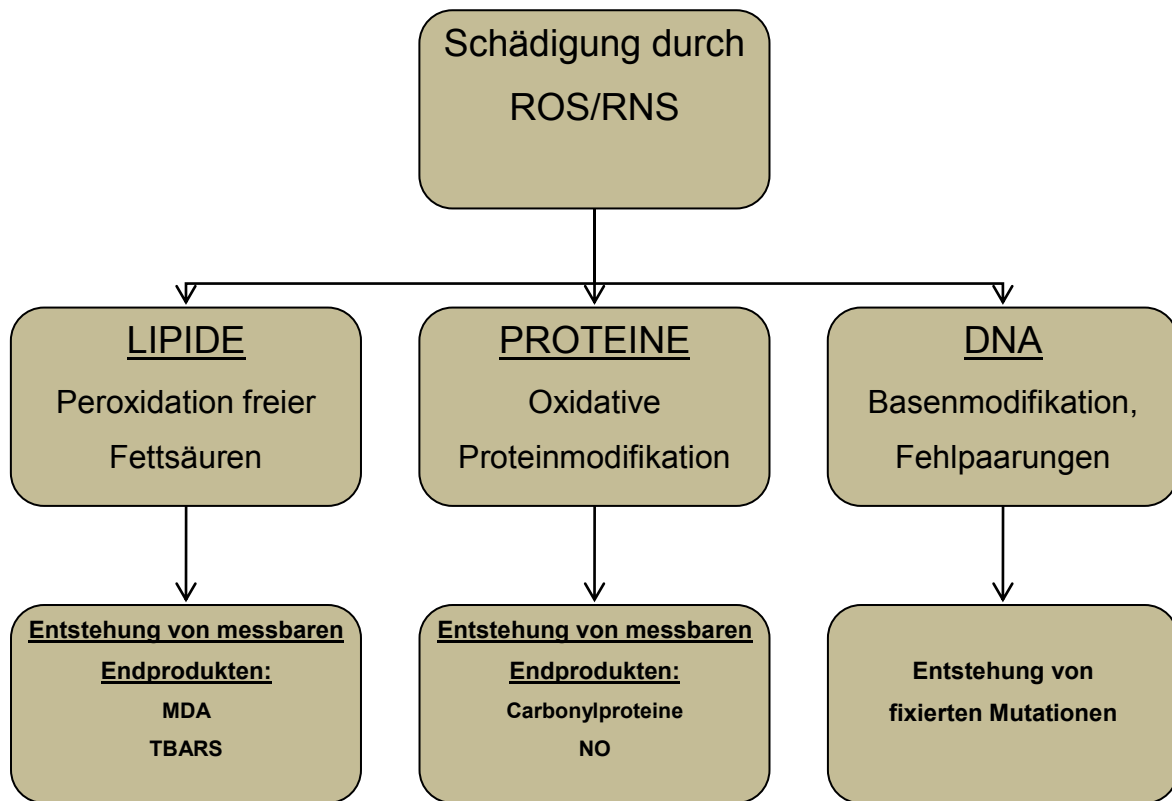


Abbildung 1: Folgen der durch ROS entstehenden Schädigung

Legende: ROS, reactive oxygen species; RNS, reactive nitrogen species; MDA, Malondialdehyd; TBARS, thiobarbituric acid reactive substance; NO, Stickstoffmonoxid;

Damit sich der Organismus vor der erhöhten Konzentration an ROS/RNS und der damit folgenden Entstehung von OxS schützen kann, produziert er Antioxidantien (endogen) oder nimmt sie durch Nahrung (exogen) auf. Die Aufgabe der Antioxidantien ist es, ROS zu eliminieren bzw. zu neutralisieren und einem daraus resultierenden Zellschaden vorzubeugen (Pham-Huy, He & Pham-Huy 2008).

Das endogen enzymatische Schutzsystem besteht aus *SOD*, *Katalase* und *Gluthation-Peroxidase (GPx)* (Pham-Huy, He & Pham-Huy 2008).

SOD wird als ein antioxidativ wirksames Enzym bezeichnet und neutralisiert das Superoxidanion O_2^- (Gandhi, Abramov 2012) (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2: Eliminierung des Superoxidations O_2^- durch SOD (Superoxiddismutase); modifiziert nach „Mitochondrial Metabolism of Reactive Oxygen Species“ (Andreyev, Kushnareva & Starkov 2005).

Katalase (KAT) gleicht eine zu toxische Konzentration an H_2O_2 aus (siehe Abbildung 3), ebenso wie das diesbezüglich hoch wirksame Enzym *GPx* (Andreyev, Kushnareva & Starkov 2005).



Abbildung 3: Eliminierung des Wasserstoffperoxids H_2O_2 durch KAT (Katalase); modifiziert nach "Mitochondrial Metabolism of reactive Oxygen Species" (Andreyev, Kushnareva & Starkov 2005).

Zu den nichtenzymatischen Antioxidantien zählen *Glutathion* (*GSH*), ein Tripeptid, welches zu den im ZNS am häufigsten vorkommenden Antioxidantien zählt und Vitamin E, das Peroxide zu neutralisieren scheint und damit einer intramembranösen Lipidperoxidation vorbeugt (Gandhi, Abramov 2012).

GSH hat eine enorme Bedeutung in der Protektion der durch ROS/RNS ausgelösten Schäden (Kulak et al. 2013).

Ebenso spielen *Glutathion-S-transferase* (*GST*) und *Glutathion-Reduktase* (*GR*) eine wichtige antioxidative Rolle. *GST* beispielsweise katalysiert die Bindung von *GSH* an körperfremde Substanzen (Andreazza et al. 2009).

Als universeller Marker, um die gesamte antioxidative Funktion zu beurteilen, kann die *total antioxidative Kapazität* (*TAC*) im Serum bestimmt werden (Reininghaus et al. 2014).

2.3.2 Definition Inflammation

Die Entzündung ist ein Abwehrmechanismus des Organismus. Sie hat die Aufgabe, schädliche Ursachen zu bekämpfen oder lokal zu begrenzen. Im Verlauf werden über aktivierte Makrophagen Oxidantien freigesetzt ($\text{OH}\cdot$, $\text{O}_2\cdot^-$, H_2O_2), die den möglichen Erreger schädigen sollen („oxidative burst“). Überdies werden über Makrophagen, neben Leukotrienen und Prostaglandinen, Zytokine wie beispielsweise Interleukin 1 (IL-1), IL-6 oder $\text{TNF}\alpha$ sezerniert, die schließlich den gesamten Organismus in die Entzündung mit einschließen. Als Akutphaseantwort wird über IL-1, IL-6 und $\text{TNF}\alpha$ unter anderem in der Leber die Produktion von Akutphasenproteinen veranlasst (bspw. CRP), das Knochenmark zur Leukozytenausschüttung angeregt und das Immunsystem stimuliert (Silbernagl 2005).

2.4 Zusammenhänge: Oxidativer Stress und Inflammation bei bipolar affektiver Störung und Adipositas

Wie bereits erwähnt, leiden Patienten der BP oftmals an Adipositas, Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen. Das durch die psychiatrische Erkrankung selbst entstehende Leid für die Betroffenen sowie eine häufig assoziierte hohe Mortalität und Morbidität, kann nicht alleine als Konsequenz der Symptome der BP angesehen werden (Kupfer 2005).

Trotz des großen wissenschaftlichen Interesses und des mittlerweile umfangreichen Wissens über die pathophysiologischen Grundprinzipien der Entstehung einer BP, sind die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen der somatischen und psychiatrischen Komorbiditäten noch nicht zufriedenstellend geklärt. In letzter Zeit wird ein beträchtliches Augenmerk auf möglicherweise inflammatorisch beteiligte Prozesse gelegt (Cunha et al. 2008), da es zunehmende Hinweise gibt, dass chronisch pro-inflammatorische Zustände des Gehirns (Neuroinflammation) und der Peripherie, die Pathophysiologie der BP untermauern (Berk et al. 2011).

Anscheinend ist die BP mit der Inflammation sowohl über gemeinsame genetische Polymorphismen und Genexpressionen verbunden als auch über Veränderungen der Zytokine während affektiver Episoden und symptomfreien Intervallen (Goldstein et al. 2009).

Vor allem während manischen Episoden wurde ein Anstieg des hoch sensitiven CRP gefunden (Cunha et al. 2008) sowie Erhöhungen der Zytokine IL-6 und TNF α (Kim et al. 2007).

Vor längerer Zeit wurde schon postuliert, dass Depressionen von einer Immunaktivierung und -Antwort, im Sinne einer Interleukin-Erhöhung, begleitet sind (Maes 1993, Maes 1995). Mittlerweile wurden auch veränderte Plasmakonzentrationen von IL-6, IL-8 und TNF α im Rahmen einer bipolaren Depression oder Manie gefunden (O'Brien et al. 2006).

Bezugnehmend auf den proinflammatorischen Zustand, der die Adipositas zu begleiten scheint, ist dessen genauer Zusammenhang zwar noch nicht restlos beleuchtet, es existieren aber plausible Erklärungen dafür. Eine schlüssige Erläuterung ist, dass hypertrophierte Fettzellen Adipokine, Fettsäuren und Zytokine ausschütten und es dadurch zu einer Makrophagenaktivierung im Fettgewebe kommt. In weiterer Folge sezernieren Makrophagen wiederum weitere Zytokine (de Heredia, Gomez-Martinez & Marcos 2012).

Da Zytokine und vor allem auch das CRP pro-atherogen wirken (Maes et al. 2011), wurde bereits eine Assoziation zwischen der BP und der hohen Komorbidität an kardiovaskulären Erkrankungen vermutet (Leboyer et al. 2012).

Mit ebenso großem Interesse wurde eine Mitbeteiligung des Oxidativen Stress (OxS) an der Pathophysiologie der BP vermutet und untersucht (Savas et al. 2006, Abdalla et al. 1986, Kuloglu et al. 2002, Machado-Vieira et al. 2007, Ozcan et al. 2004, Ranjekar et al. 2003, Gergerlioglu et al. 2007, Selek et al. 2008, Frey et al. 2007, Andreazza et al. 2008).

Aus einer aktuellen Übersichtsarbeit geht hervor, dass messbare oxidative Schäden im Sinne einer erhöhten Lipidperoxidation, einer Erhöhung von NO sowie vermehrten DNA Schäden im Rahmen der BP vorliegen (Brown, Andreazza & Young 2014).

Eine bereits früher durchgeführte Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Patienten der BP, verglichen mit gesunden Kontrollen, Erhöhungen der oxidativen

Parameter TBARS und NO vorweisen, allerdings keine Veränderungen im antioxidativen System zeigen (Andreazza et al. 2008).

Ebenso wurden NO-Erhöhungen in frühen und späten Phasen der BP gemessen (Andreazza et al. 2009) sowie die Schwere der affektiven Episoden mit vermehrten Schäden an der DNA in Verbindung gebracht (Andreazza et al. 2007). Bezüglich der Messungen während einer akuten Manie oder Depression wurden teilweise beträchtliche Erhöhungen von TBARS gefunden, die in manchen Fällen gleich hoch waren wie die der septischen Kontrollgruppe (Kapczinski et al. 2011).

Hinsichtlich der antioxidativen Mechanismen bzw. deren Messungen sind die Ergebnisse weniger konsistent.

So wurde beispielsweise über eine Erhöhung von SOD während affektiver Episoden berichtet, mit anschließender Normalisierung während euthymer Stimmung. Dies wurde unter anderem als Kompensationsmechanismus diskutiert. Dieselbe Studie berichtete weiter über eine Erhöhung von TBARS während manischer Episoden und einer Erhöhung derselben während depressiver Episoden und Euthymie, verglichen mit psychiatrisch gesunden Kontrollen (Kunz et al. 2008).

Eine andere Studie zeigte allerdings eine Durchschnittserhöhung von SOD und NO bei euthymer bipolaren Patienten, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe. Zudem korrelierten die erhöhten Messwerte von NO positiv mit der Anzahl an manischen Episoden (Savas et al. 2006).

Ferner wurde eine deutliche Erniedrigung der GSH und GR bei bipolaren Patienten festgestellt (Raffa et al. 2012).

Bezüglich der medikamentösen Therapie und der oxidativen bzw. antioxidativen Mechanismen postulierte eine Studie, dass die akute Manie mit einer Erhöhung beider Systeme einhergeht (Erhöhung von TBARS, SOD und CAT), unter Lithiumeinnahme jedoch signifikant erniedrigt werden (Machado-Vieira et al. 2007).

Oxidativer Stress wurde auch hinsichtlich der Entstehung eines MetS diskutiert und als Ursache bzw. Konsequenz für die Entwicklung von Adipositas und dem MetS betrachtet (Furukawa et al. 2004b).

Den ROS wurde eine tragende Rolle in der Entstehung von Adipositas und dem MetS zugesprochen, welche durch Dyslipidämie, Glucoseintoleranz, Insulinresistenz und Inflammation gekennzeichnet sind (Youn et al. 2014).

Erhöhungen der oxidativen Stressparameter wurden als prädiktive Faktoren für ein MetS bei adipösen Patienten angesehen (Tumova et al. 2013).

Die BP wurde bereits ebenso als „multi-inflammatorische“ Erkrankung betrachtet (Leboyer et al. 2012) und die Rolle des Oxidativen Stress und der Inflammation als Biomarker für den Krankheitsverlauf der BP diskutiert (Kapczinski et al. 2011, Pfaffenseller et al. 2013, Reininghaus et al. 2014).

Diesbezügliche chronische Veränderungen der inflammatorischen Marker und oxidativen Stressparameter könnten Aufschluss über Verlauf, Stadium und Therapierfolg geben und möglicherweise das häufige Auftreten der Komorbiditäten pathophysiologisch erklärbarer machen (Reininghaus et al. 2014).

2.5 Fragestellungen und Hypothesen

Die Motivation dieser Forschungsfrage liegt darin, laborchemische Parameter zur Detektion von OxS und Inflammation zu erheben, um das gemeinsame Auftreten von BP und Adipositas erklären zu können.

Zu Beginn wird die Patientengruppe mit der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der anthropometrischen Daten, der oxidativen und anti-oxidativen sowie bezüglich der inflammatorischen Parameter verglichen.

Anschließend wird nur die Patientengruppe untersucht, welche anhand der BMI-Klassifizierungen und dem Vorliegen eines MetS unterteilt wird. Die einzelnen BMI-Klassen und die Kategorie MetS werden in weiterer Folge nochmals gesondert auf Veränderungen der oxidativen, antioxidativen und inflammatorischen Parameter untersucht. Die sich daraus ableitenden Fragestellungen werden in weiterer Folge in Punkt 2.5.1 formuliert.

2.5.1 Unterschiede bezüglich der anthropometrischen Parameter zwischen bipolar affektiv Erkrankten und gesunden Kontrollpersonen

Wie bereits in Kapitel 2.2.4 beschrieben, leiden Bipolar affektiv Erkrankte häufiger an Übergewicht und Adipositas als die Normalbevölkerung (Fagiolini et al. 2002). Die erste Fragestellung, behandelt somit die Frage, ob sich die Patientengruppe von der gesunden Kontrollgruppe in dieser untersuchten Stichprobe, ebenfalls betreffend der anthropometrischen Parameter, unterscheiden.

Fragestellung 1: Unterscheiden sich die bipolar affektiv Erkrankten von den gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der anthropometrischen Parameter?

Hypothese 1: Es besteht ein Unterschied in den anthropometrischen Parametern (BMI, Taillenumfang, Hüftumfang, WHR) in Abhängigkeit von der Erkrankung (bipolar affektiv erkrankt, psychiatrisch gesund) und des Geschlechts.

2.5.2 Unterschiede bezüglich oxidativer, antioxidativer und inflammatorischer Parameter zwischen euthymen, bipolar affektiv Erkrankten und gesunder Kontrollgruppe

Im Kapitel 2.4 wurden Veränderungen im oxidativen und antioxidativen System sowie eine proinflammatorische Beteiligung bei bipolar affektiv Erkrankten beschrieben, die vorwiegend während affektiver Episoden, jedoch auch in Remission beobachtet wurden. Folgend soll untersucht werden, ob sich diese Abweichungen bei der in der Studie eingeschlossenen euthymen Patienten ebenfalls feststellen lassen.

Fragestellung 2a: Unterscheiden sich die bipolar affektiv Erkrankten von den Personen der gesunden Kontrollgruppe bezüglich der oxidativen Parameter (MDA und TBARS)?

Hypothese 2a: Es besteht ein Unterschied in den oxidativen Parametern (MDA, TBARS) in Abhängigkeit von der Gruppe (bipolar affektiv, psychiatrisch gesund) und des Geschlechts (männlich, weiblich).

Fragestellung 2b: Unterscheiden sich die bipolar affektiv erkrankten Personen von den Gesunden hinsichtlich ihres antioxidativen Systems (TAC, SOD, GST)?

Hypothese 2b: Es besteht ein Unterschied im antioxidativen System (TAC, SOD, GST) in Abhängigkeit von der Gruppe (bipolar affektiv, psychiatrisch gesund) und des Geschlechts (männlich, weiblich).

Fragestellung 2c: Unterscheiden sich die bipolar affektiv Erkrankten von den Gesunden bezüglich des proinflammatorischen Geschehens (IL-6 und CRP)?

Hypothese 2c: Es besteht ein Unterschied im proinflammatorischen Geschehen (IL-6, CRP-Wert) in Abhängigkeit von der Gruppe (bipolar affektiv, psychiatrisch gesund) und des Geschlechts (männlich, weiblich).

2.5.3 Unterschiede bezüglich oxidativer, antioxidativer und inflammatorischer Marker innerhalb der Gruppe der bipolar

erkrankten Personen (bezogen auf die BMI- Klassen und das MetS)

In der folgenden Fragestellung werden die BMI-Klassifikationen (BMI \leq 24,9- Normalgewicht, BMI 25-29,9 Preadipositas, BMI 30-34,9 Adipositas Grad 1, BMI 35-39,9 Adipositas Grad 2, BMI \geq 40 Adipositas Grad 3) sowie das Vorliegen eines MetS gesondert auf laborchemische Veränderungen untersucht.

Die daraus resultierenden Ergebnisse könnten bei der noch immer nicht restlos geklärten Frage des gemeinsamen Auftretens von Adipositas bei der BP hilfreich sein und eine pathophysiologische Verbindung darstellen bzw. den weiteren Verlauf und die Therapie beeinflussen.

Fragestellung 3a: Unterscheiden sich die verschiedenen BMI-Klassifikationen inklusive MetS voneinander hinsichtlich ihrer oxidativen Stressparameter (MDA, TBARS)?

Hypothese 3a: Es bestehen Unterschiede in den oxidativen Stressparametern (MDA, TBARS) in Abhängigkeit von der Gruppe (Normalgewicht, Preadipositas, Adipositas Grad 1, Adipositas Grad 2, Adipositas Grad 3, Metabolisches Syndrom) und des Geschlechts (männlich, weiblich).

Fragestellung 3b: Unterscheiden sich die verschiedenen BMI-Klassifikationen inklusive MetS voneinander hinsichtlich ihrer antioxidativen Parameter (TAC, SOD, GST)?

Hypothese 3b: Es bestehen Unterschiede in den antioxidativen Parametern (TAC, SOD, GST) in Abhängigkeit von der Gruppe (Normalgewicht, Preadipositas, Adipositas Grad 1, Adipositas Grad 2, Adipositas Grad 3, Metabolisches Syndrom) und des Geschlechts (männlich, weiblich).

Fragestellung 3c: Unterscheiden sich die verschiedenen BMI-Klassifikationen inklusive MetS voneinander hinsichtlich ihrer inflammatorischen Parameter (IL-6, CRP)?

Hypothese 3c: Es bestehen Unterschiede in den inflammatorischen Parametern (IL-6, CRP) in Abhängigkeit von der Gruppe (Normalgewicht, Preadipositas,

Adipositas Grad 1, Adipositas Grad 2, Adipositas Grad 3, Metabolisches Syndrom) und des Geschlechts (männlich, weiblich).

3 Methodik

Diese Diplomarbeit entstand im Rahmen der BIPFAT Studie, ausgehend von der Spezialambulanz für bipolar affektive Störung, geleitet durch Dozentin Reininghaus, an der Universitätsklinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität Graz.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, mögliche Zusammenhänge für das gemeinsame Auftreten von Adipositas bei der bipolar affektiven Erkrankung zu finden. Dazu wurde das Hauptaugenmerk auf laborchemische Veränderungen der oxidativen Stressmarker und inflammatorischen Parameter gelegt.

3.1 Studienteilnehmer

Mit dem positiven Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 24-123 ex 11/12) wurden 133 bipolare Patienten, darunter 74 Männer und 59 Frauen sowie 90 psychiatrisch gesunde Kontrollpersonen, darunter 32 Männer und 58 Frauen von der Spezialambulanz für bipolar affektive Störungen rekrutiert. Das Alter aller zu testenden Personen lag zwischen 18 und 75 Jahren.

Beide Gruppen, sowohl Patienten als auch gesunde Probanden, unterschrieben nach umfangreicher Aufklärung über den Ablauf der Studie eine Einverständniserklärung.

3.1.1 Kohortenbeschreibung

In Tabelle 6 werden die Anzahl der Studienteilnehmer, sowie die Anzahl Probanden je nach Geschlecht aufgeschlüsselt. Ebenso ist das Durchschnittsalter mit Mittelwert und Standardabweichung abgebildet.

Tabelle 6: Kohortenbeschreibung

	n	Alter in Jahren (M \pm SD)
Patientengruppe	133	44,70 \pm 14,21
Männlich	74	
Weiblich	59	
Kontrollgruppe	90	41,53 \pm 16,51
Männlich	32	
Weiblich	58	

In Abbildung 4 ist ersichtlich, wie viele bipolare Patienten die IDF - Kriterien zur Diagnose eines Mets erfüllen.

Abbildung 5 gibt Auskunft über die Verteilung der Patientengruppe innerhalb der einzelnen BMI-Klassen (nach WHO-Definition).

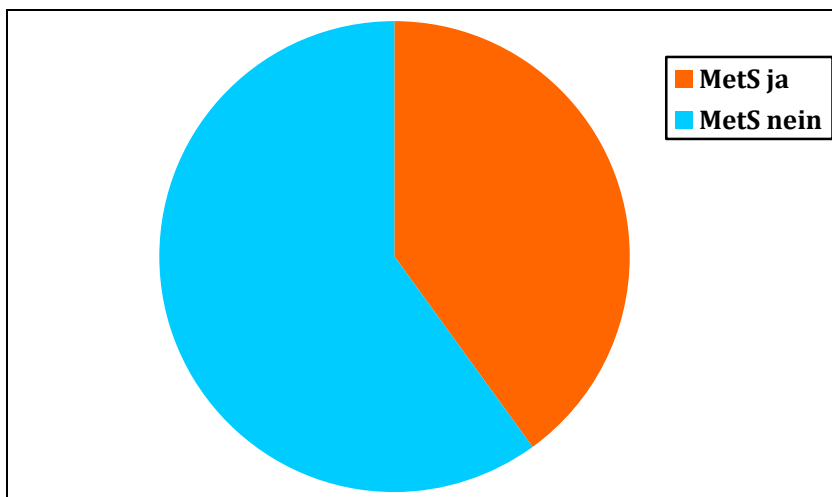


Abbildung 4: Häufigkeit der Diagnose Mets nach IDF- Kriterien innerhalb der Patientengruppe (n=125; nein=75, ja=50).

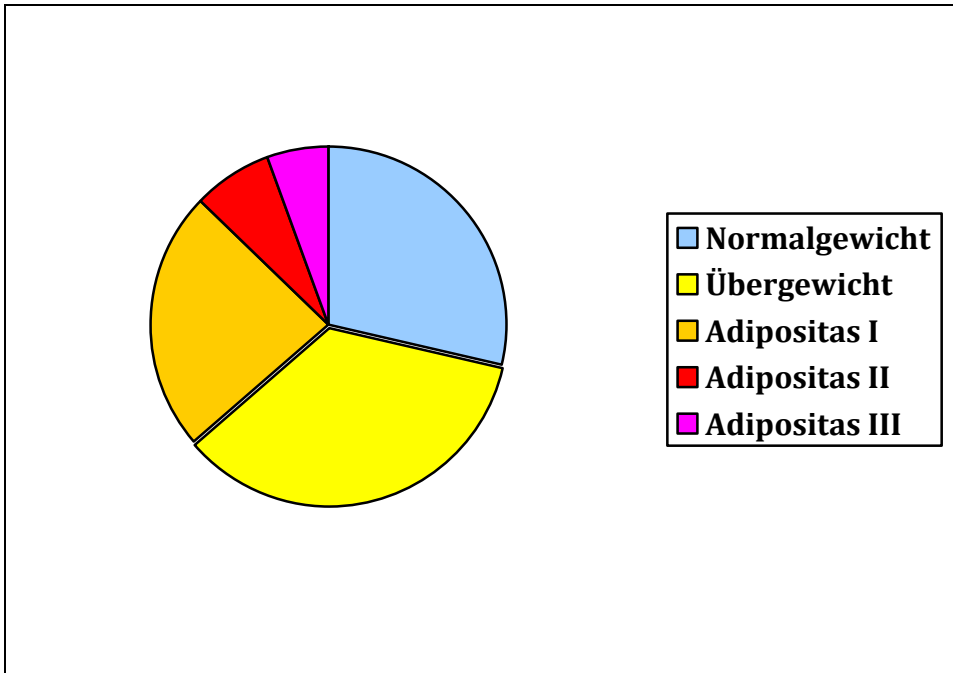


Abbildung 5: Verteilung der Patientengruppe (n=126) in den einzelnen BMI-Klassen nach WHO- Definition.

3.1.2 Einschluss und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden bipolare Patienten, welche nach den DSM IV Kriterien, validiert durch ein SKID-I Interview (Wittchen et al. 1997), die Diagnose BPI oder BP II aufwiesen. Voraussetzung für die Patienten an der Studie teilzunehmen, war eine euthyme Stimmungslage, welche unter anderem durch zwei gängige Fremdbeurteilungsinstrumente durch Mitarbeiter der Studie bestätigt wurde. Dafür wurde zum Ausschluss einer Depression die „Hamilton Rating Scale for Depression“ eingesetzt (HAMILTON 1960) und zum Ausschluss einer Manie die „Young Mania Rating Scale“ (Young et al. 1978) verwendet.

Eine euthyme Stimmung wurde definiert durch folgenden Cut-Offs: HAMD<11 und YMRS<8 Punkte.

Ausschlusskriterien für die Patientengruppe waren: chronisch pulmonale Krankheiten, maligne Prozesse, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes sowie neurodegenerative oder neuroinflammatorische Erkrankungen wie Mb. Parkinson, Multiple Sklerose, Chorea Huntington oder Alzheimer.

Für die Kontrollgruppe war ein Ausschlusskriterium eine psychiatrische Erkrankung in der Eigenanamnese, sowie eine dahingehend positive Familienanamnese von Verwandten ersten Grades.

3.2 Ablauf der Studie

Nach telefonischer bzw. persönlicher Einladung zur Teilnahme an der Studie, durch Mitarbeiter des Forschungsprojektes, wurden die Patienten und Probanden aufgefordert, zwischen 8.00 und 9.00 Uhr vormittags, nüchtern, zur Spezialambulanz für bipolar affektive Störungen zu kommen. Nach schriftlicher Zustimmung und Aufklärung über den Ablauf der Studie wurde ein Venenkatheter gelegt. Erst nach mindestens einer halben Stunde wurde aus dem Venenkatheter Blut abgenommen um Messfehler durch zu hohe Katecholaminwerte zu vermeiden. Hämolytisches Blut wurde ausgeschlossen.

Im Anschluss wurde ein Elektroenzephalogramm und kognitive Testungen durchgeführt sowie eine genaue Anamnese zum bisherigen Krankheitsverlauf erhoben. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht Teil der vorliegenden Arbeit.

Die anthropometrische Messung wurde durch Messung des Gewichts, der Größe und des Taillen- und Hüftumfangs durchgeführt.

Weitere Untersuchungen im Rahmen der BIPFAT- Studie waren: Eine Körperfettmessung durch den Lipometer®, entwickelt von der Medizinischen Universität Graz, eine Magnetresonanztomographie sowie einige Fragebögen welche ausgehändigt wurden, um Essverhalten, sportliche Aktivität etc. zu evaluieren. Auch diese Ergebnisse fließen in diese Arbeit nicht ein.

3.3 Material

3.3.1 Anthropometrie

Der BMI wurde berechnet, indem das Körpergewicht in Kilogramm durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat dividiert wurde (kg/m^2). Die einzelnen Klassen wurden nach WHO-Kriterien eingeteilt: BMI $\leq 24,9$ - Normalgewicht, BMI 25-29,9 Preadipositas, BMI 30-34,9 Adipositas Grad 1, BMI 35-39,9 Adipositas Grad 2, BMI ≥ 40 Adipositas Grad 3 (World Health Organization 2000).

Mit dem Maßband wurden Taillen- und Hüftumfang ermittelt. Stehend nach leichter Ausatmung und bei freiem Oberkörper wurde der Taillenumfang in Höhe des Bauchnabels, über den Beckenkämmen, gemessen. Der Hüftumfang wurde an der breitesten Stelle der Hüfte ermittelt.

Das WHR ergab sich aus der Division Taillenumfang/Hüftumfang.

Das MetS wurde gemäß den Europa-spezifischen Richtlinien der IDF (Alberti, Zimmet & Shaw 2006b) definiert: Taillenumfang bei Männern $\geq 94\text{cm}$ und bei Frauen $\geq 80\text{cm}$ plus zwei oder mehr der folgenden Symptome:

- Triglyceride $\geq 150\text{mg}/\text{dl}$ oder dagegen eingenommene Medikation
- HDL- Cholesterin Erhöhung oder dagegen eingenommene Medikation
 - Männer $\leq 40\text{mg}/\text{dl}$
 - Frauen $\leq 50\text{mg}/\text{dl}$
- Blutdruck $\geq 130/80\text{mmHg}$ oder dagegen eingenommene Medikation
- Nüchternblutzucker $\geq 100\text{mg}/\text{dl}$ oder ein erst kürzlich diagnostizierter Diabetes mellitus

3.3.2 Apparatur

Die durch die Blutabnahme gewonnenen Serummarker für oxidativen Stress, antioxidativen Schutz und inflammatorischen Geschehen wurden laborchemisch gemessen, die jeweilige Messapparatur wird im Folgenden beschrieben:

MDA, als Marker für die Lipidoxidation wurde mit Hilfe der international standardisierten *capillary column gas chromatography- negative-ion chemical ionization mass spectrometry (GC-MS-NICI)* bestimmt, unter der Verwendung von

Methan als Kollisionsgas (flow 2.0ml/min durchgeführt, mittels dem *Thermo Trace GC Ultra coupled to a Thermo DSQ II mass spectrometer* der Firma Thermo Fisher Scientific, CA, USA (Zelzer et al. 2013).

TBARS wurde bestimmt, unter der Verwendung der *high performance liquid chromatography (HPLC)* der Firma Merck-Hitachi, Stuttgart, Germany.

Der periphere Serummarker SOD, entsprechend dem antioxidativen System, wurde durch den *Serazym® Cu/Zn SOD ELISA Kit* der Firma Seramun Diagnostica GmbH, Heidesee, Germany, gemessen.

Für die Bestimmung von GST wurde der *GST- π ELISA Kit* der Firma Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany, verwendet.

TAC wurde detektiert durch den *ELISA Kit*, hergestellt von der Firma Omnignostica Forschungs GmbH, Vienna, Austria.

Zur Bestimmung des hochsensitiven hsCRP wurde der *particle enhanced immunoturbidometric assay Tina-quant® c-reactive protein latex ultrasensitive assay* von Roche Diagnostics verwendet.

Die Messung von IL-6 wurde unter Verwendung des *electrochemiluminescence immunoassay* der Firma Roche Diagnostics durchgeführt.

3.3.3 Statistische Analysen

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung des Programms IBM SPSS Version 22 für Windows durchgeführt. Um die Unterschiede zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe bezüglich der anthropometrischen und laborchemischen Parameter zu ermitteln, wurden hauptsächlich multivariate Varianzanalysen gerechnet (unabhängige Variable UV, abhängige Variable AV), unter der Berücksichtigung der Kovariate (KV) „Rauchen“ und „Alter“. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .05$ festgesetzt.

Die Kohorte wurde deskriptiv beschrieben.

4 Ergebnisse

4.1 Hypothese zur Unterscheidung der anthropometrischen Parameter zwischen Patienten- und Kontrollgruppe

Zu Beginn wird mittels einer multivariaten Varianzanalyse errechnet, ob Unterschiede bezüglich der anthropometrischen Parameter BMI, Taillenumfang, Hüftumfang und WHR (AV) in Abhängigkeit der Gruppe (Patientengruppe, Kontrollgruppe) und des Geschlechts (männlich, weiblich) (UV) vorliegen. Um die Variablen „Rauchen ja/nein und „Alter“ konstant zu halten, werden sie als Kovariate (KV) mit aufgenommen.

Das Ergebnis zeigt multivariat einen hochsignifikanten Haupteffekt für die Gruppe ($f=4,405$; $p=0,002$), einen hochsignifikanten Haupteffekt für das Geschlecht ($f=25,431$; $p=0,000$) sowie einen hochsignifikanten Haupteffekt für die Kovariate Alter ($f=9,584$; $p=0,000$).

Die Kovariate Rauchen war nicht signifikant ($f=1,821$; $p=0,126$).

Die univariate Auswertung des Haupteffekts Gruppe weist signifikante Effekte für die Dimensionen BMI ($f=16,791$; $p=0,000$), WHR ($f=0,024$; $p=0,042$), Taillenumfang ($f=15,205$; $p=0,000$) und Hüftumfang ($f=12,246$; $p=0,001$) auf.

Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, haben bipolar affektive Patienten einen höheren BMI als die Kontrollen, eine höhere WHR sowie mehr Taillenumfang und Hüftumfang.

Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichungen der Variablen BMI (kg/m^2), WHR, Taillen- und Hüftumfang (in cm), in Abhängigkeit der Gruppe (Patientengruppe $n=119$, Kontrollgruppe $n=77$).

	BMI	WHR	Taillenumfang	Hüftumfang
Patienten	28,80 (6,327)	0,95 (0,968)	98,77 (16,609)	104,23 (13,253)
Kontrollen	24,59 (4,126)	0,89 (0,941)	86,56 (13,582)	96,92 (9,253)

Die univariate Auswertung bezogen auf das Geschlecht, zeigt signifikante Effekte der Dimensionen BMI ($f=7,330$; $p=0,007$), WHR ($101,483$; $p=0,000$) und Taillenumfang ($f=35,953$; $p=0,000$).

Hier ist anzumerken, wie in Tabelle 8 ersichtlich, dass Männer allgemein einen höheren BMI und mehr WHR haben sowie einen größeren Taillenumfang vorweisen. Bezüglich des Hüftumfangs wurde kein signifikantes Ergebnis gefunden ($f=0,248$; $p=0,619$).

Tabelle 8: Mittelwert und Standardabweichung der Variablen BMI (kg/m^2), WHR und Taillenumfang (in cm), in Abhängigkeit des Geschlechts (männlich $n=97$, weiblich $n=99$).

	BMI	WHR	Taillenumfang
Männlich	28,52 (6,158)	0,98 (0,799)	100,87 (15,865)
Weiblich	25,81 (5,235)	0,867 (0,080)	87,22 (14,371)

Die Kovariante Alter zeigte einen positiven Zusammenhang mit den Variablen BMI, WHR, Taillen- und Hüftumfang, wie in Tabelle 9 abgebildet.

Tabelle 9: Parameterschätzer

Variable	β	Standardfehler	T	Signifikanz
BMI	.067	.027	2,509	0,013
WHR	.002	.000	4,783	0,000
Taillenumfang	.341	.067	5,064	0,000
Hüftumfang	.017	.058	2,949	0,000

Dies ist so zu interpretieren, dass es mit zunehmendem Alter zu Erhöhungen des BMI, der WHR sowie des Taillen- und Hüftumfangs kommt.

4.2 Hypothesen zur Unterscheidung der Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich der oxidativen, antioxidativen und inflammatorischen Laborparameter

Nun soll untersucht werden, ob es zu Veränderungen der laborchemischen Parameter in Euthymie kommt bzw. ob sich die Ergebnisse der Patientengruppe von jenen der Kontrollgruppe unterscheiden. Dafür werden abhängig von der Fragestellung als AV die laborchemischen Marker verwendet, als UV die Gruppe und das Geschlecht in die Rechnung aufgenommen und als KV werden die Variablen Smoking und Alter definiert.

4.2.1 Unterschiede in den oxidativen Stressparametern MDA und TBARS

Mittels einer multivariaten Varianzanalyse werden Unterschiede der oxidativen Parameter MDA und TBARS, in Abhängigkeit der Gruppe (Patientengruppe, Kontrollgruppe) und des Geschlechts (männlich, weiblich), unter Konstanthaltung des Alters und der Dimension „Rauchen ja/nein“ überprüft.

Es zeigt sich multivariat ein hochsignifikanter Haupteffekt zur Gruppe ($f=7,298$; $p=0,001$), ein signifikanter Effekt zum Geschlecht ($f=3,736$; $p=0,026$) sowie ein signifikanter Effekt der Kovariate Alter ($f=3,702$; $p=0,027$) und eine tendenzielle Signifikanz der Kovariate Rauchen ($f=2,981$; $p=0,053$).

Der Haupteffekt Gruppe zeigt univariat einen hochsignifikanten Effekt für den Marker MDA ($f=14,375$; $p=0,000$), wobei die Kontrollgruppe höhere MDA- Werte, im Sinne eines höheren oxidativen Stress (siehe Tabelle 10), aufweist als die Patientengruppe.

Tabelle 10: Mittelwert und Standardabweichung der Variable MDA ($\mu\text{mol/l}$) in Abhängigkeit der Gruppe (Patientengruppe $n=110$; Kontrollgruppe $n=76$).

	MDA
Patienten	0,71 (0,202)
Kontrollen	0,81 (0,257)

Hinsichtlich des Haupteffekts Geschlecht zeigen sich univariat signifikante Effekte für die Marker MDA ($f=3,960$; $p=0,048$) und TBARS ($f=6,759$; $p=0,010$). Männer (beider Gruppen) haben höhere oxidative Stresswerte (MDA, TBARS) als Frauen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Variablen MDA ($\mu\text{mol/l}$) und TBARS ($\mu\text{mol/l}$) in Abhängigkeit des Geschlechts (männlich $n=94$; weiblich $n=92$).

	MDA	TBARS
Männlich	0,78 (0,260)	0,81 (0,244)
Weiblich	0,73 (0,193)	0,71 (0,244)

Die Kovariate Alter korreliert positiv mit dem Marker MDA (siehe Tabelle 12), was bedeutet, dass mit zunehmenden Alter, wie zu erwarten, auch der oxidative Stress im Sinne einer Marker Erhöhung steigt.

Tabelle 12: Parameterschätzer

Variable	β	Standardfehler	T	Signifikanz
MDA	.003	.001	2,727	0,007

Weiter gibt es einen positiven Zusammenhang zwischen Rauchen und TBARS. Dies ist so zu interpretieren, dass der oxidative Stressmarker TBARS durch Nikotinabusus ansteigt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Parameterschätzer

Variable	β	Standardfehler	T	Signifikanz
TBARS	.095	.043	2,232	0,027

4.2.2 Unterschiede im antioxidativen System

Mittels einer multivariaten Varianzanalyse werden Unterschiede der antioxidativen Parameter TAC, SOD und GST, in Abhängigkeit der Gruppe (Patientengruppe, Kontrollgruppe) und des Geschlechts (männlich, weiblich), unter Konstanthaltung des Alters und der Dimension „Rauchen ja/nein“ überprüft.

In der multivariaten Analyse zeigt sich ein hochsignifikanter Haupteffekt für die Gruppe ($f=4,407$; $p=0,006$), univariat lässt sich ein signifikanter Effekt für den antioxidativen Marker TAC ($f=8,025$; $p=0,005$) feststellen. Demnach hat die Kontrollgruppe eine höhere TAC als die Patientengruppe (siehe Tabelle 14).

Kein signifikantes Ergebnis wurde im Haupteffekt Geschlecht gefunden ($f=1,969$; $p=0,172$) sowie in der Kovariate Alter ($f=0,118$; $p=0,950$) und Rauchen ($f=0,106$; $p=0,957$).

Tabelle 14: Mittelwert und Standardabweichung der Variable TAC (mmol/l) in Abhängigkeit der Gruppe (Patientengruppe n=67; Kontrollgruppe n=49).

	TAC
Patienten	1,03 (0,410)
Kontrollen	1,29 (0,527)

4.2.3 Unterschiede hinsichtlich der inflammatorischen Marker

Mittels einer multivariaten Varianzanalyse werden Unterschiede betreffend der inflammatorischen Marker IL-6 und CRP, in Abhängigkeit der Gruppe (Patientengruppe, Kontrollgruppe) und des Geschlechts (männlich, weiblich), unter Konstanthaltung des Alters und der Dimension „Rauchen ja/nein“ überprüft.

Das Ergebnis der Multivarianzanalyse zeigt einen signifikanten Haupteffekt für das Geschlecht ($f=3,249$; $p=0,041$). Univariat lässt sich eine tendenzielle Signifikanz für das CRP ($f=3,811$; $p=0,052$) feststellen. Demnach weisen die Frauen beider Gruppen höhere CRP- Werte auf als die Männer (siehe Tabelle 15).

Bezüglich des Haupteffekts Gruppe ($f=2,132$; $p=0,122$) und der Kovariate Alter ($f=2,487$; $p=0,086$) und Rauchen ($f=4,489$; $p=0,228$) wurde kein signifikantes Ergebnis gefunden.

Tabelle 15: Mittelwert und Standardabweichung der Variable CRP (mg/l) in Abhängigkeit des Geschlechts (männlich n=98; weiblich n=90).

	CRP
Männlich	2,01 (2,121)
Weiblich	2,68 (3,538)

4.3 Hypothesen zur Unterscheidung der oxidativen, antioxidativen und inflammatorischen Parameter innerhalb der Patientengruppe (bezogen auf die BMI-Klassen und das MetS)

Ab jetzt wird nur mehr die Patientengruppe alleine betrachtet. Es soll überprüft werden, ob es zu Unterscheidungen der laborchemischen Marker innerhalb der einzelnen BMI-Klassen und der Diagnose Mets kommt.

Wie auch schon in den vorherigen Rechnungen, wird eine multivariate Varianzanalyse zur Überprüfung der Hypothesen verwendet. Die jeweiligen laborchemischen Parameter werden als AV definiert, das Geschlecht, die einzelnen BMI-Klassen und die Diagnose Mets werden als UV aufgenommen, Alter und Rauchen werden als KV konstant gehalten.

4.3.1 Unterschiede der oxidativen Stressmarker innerhalb der BMI-Klassen und bei Diagnose Mets

Mittels einer multivariaten Varianzanalyse wird überprüft, ob es zu laborchemischen Unterschieden der Marker MDA und TBARS kommt, in Abhängigkeit der Gruppe (BMI-Klassen, Diagnose Mets) und des Geschlechts.

Multivariat zeigt sich ein tendenziell signifikanter Haupteffekt für die Kovariate Rauchen ($f=2,992$; $p=0,055$).

Univariat lässt sich ein positiver Zusammenhang (siehe Tabelle 16) zwischen den Variablen Rauchen und TBARS feststellen, was bedeutet, je eher ein Patient raucht, desto höher wird sein oxidativer Stressparameter TBARS.

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in den einzelnen BMI-Klassen ($f=0,614$; $p=0,765$) der Diagnose MetS ($f=0,335$; $p=0,716$) dem Geschlecht ($f=1,250$; $p=0,250$) und in der Kovariate Alter ($f=0,052$; $p=0,950$).

Tabelle 16: Parameterschätzer

Variable	β	Standardfehler	T	Signifikanz
TBARS	.125	.051	2,431	0,017

4.3.2 Unterschiede der antioxidativen Marker innerhalb der BMI-Klassen und bei Diagnose MetS

Mittels einer multivariaten Varianzanalyse wird überprüft, ob es zu laborchemischen Unterschieden der Marker TAC, SOD und GST kommt, in Abhängigkeit der Gruppe (BMI-Klassen, Diagnose MetS) und des Geschlechts.

Multivariat zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt für die die BMI-Klassen ($f=1,968$; $p=0,031$), wobei sich univariat ein signifikanter Effekt für SOD ($f=3,096$; $p=0,024$) erkennen lässt.

Keine signifikanten Unterschiede zeigen sich in der Diagnose MetS ($f=0,439$; $p=0,726$), in dem Geschlecht ($f=0,310$; $p=0,818$) sowie in der Kovariate Alter ($f=1,524$; $p=0,221$) und Rauchen ($f=0,634$; $p=0,597$).

Um nun zu ermitteln, welche BMI-Klassen (BMI $\leq 24,9$ - Normalgewicht, BMI 25-29,9 Preadipositas, BMI 30-34,9 Adipositas Grad 1, BMI 35-39,9 Adipositas Grad 2, BMI ≥ 40 Adipositas Grad 3) sich bezüglich SOD unterscheiden, wird der Posttest Tukey's HSD zur Berechnung von Mehrfachvergleichen durchgeführt.

Dieser zeigt in der Analyse signifikante Unterschiede des Parameters SOD in den folgenden BMI-Klassen an: Patienten der Klasse „Normalgewicht“ unterscheiden sich von jenen der Klasse „Adipositas II“ ($p=0,001$), Patienten der Klasse „Übergewicht“ unterscheiden sich von jenen der Klasse „Adipositas II“ ($p=0,005$) und Patienten der Klasse „ Adipositas I“ unterscheiden sich von jenen der Klasse „Adipositas II“ ($p=0,020$).

In Tabelle 17 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der unterschiedlichen SOD-Werte, je nach BMI- Klasse aufgeschlüsselt.

Tabelle 17: Mittelwert und Standardabweichung von SOD (ng/ml) in den einzelnen BMI-Klassen.

BMI-Klassen	M±SD
Normalgewicht (BMI: 18,5-24,9)	48,58 (36,714)
Übergewicht (BMI: 25-29,9)	66,02 (38,704)
Adipositas I (BMI: 30-34,9)	74,72 (30,861)
Adipositas II (BMI: 35-39,9)	153,47 (77,798)
Adipositas III (BMI: >40)	77,92 (25,675)

4.3.3 Unterschiede der inflammatorischen Marker innerhalb der BMI-Klassen und bei Diagnose Mets

Mittels einer multivariaten Varianzanalyse wird überprüft, ob es zu laborchemischen Unterschieden der Marker IL-6 und CRP kommt, in Abhängigkeit der Gruppe (BMI- Klassen, Diagnose Mets) und des Geschlechts.

Multivariat zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt für die BMI- Klassen ($f=2,703$; $p=0,008$) und für das Geschlecht ($f=5,521$; $p=0,005$). In der univariaten Analyse zeigt sich hinsichtlich der BMI-Klassen ein signifikanter Effekt für CRP ($f=5,291$; $p=0,001$) und bezüglich des Geschlechts ein tendenziell signifikanter Effekt für IL-6 ($f=3,923$; $p=0,051$).

Keine signifikanten Unterschiede zeigen sich in der Diagnose MetS ($f=1,247$; $p=0,292$) sowie in den Kovariaten Alter ($f=1,692$; $p=0,190$) und Rauchen ($f=1,247$; $p=0,292$).

Um nun festzustellen in welcher BMI-Klasse es zu Unterschieden hinsichtlich des Parameters CRP kommt, wird erneut ein Posttest Tukey's HSD, zur Berechnung von Mehrfachvergleichen, durchgeführt.

Dieser zeigt in der Analyse signifikante Unterschiede des Parameters CRP in den folgenden BMI-Klassen an: Patienten der Klasse „Normalgewicht“ unterscheiden sich von jenen der Klasse „Adipositas II“ ($p=0,000$) und „Adipositas III“ ($p=0,001$),

Patienten der Klasse „Übergewicht“ unterscheiden sich von jenen der Klasse „Adipositas II“ ($p=0,002$) und „Adipositas III“ ($p=0,008$), Patienten der Klasse „Adipositas I“ unterscheiden sich von jenen der Klasse „Adipositas II“ ($p=0,022$).

In Tabelle 18 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der unterschiedlichen CRP- Werte, je nach BMI- Klasse aufgeschlüsselt.

Tabelle 18: Mittelwert und Standardabweichung von CRP (mg/l) in den einzelnen BMI-Klassen.

BMI-Klassen	M±SD
Normalgewicht (BMI: 18,5-24,9)	4,42 (1,790)
Übergewicht (BMI: 25-29,9)	2,30 (2,031)
Adipositas I (BMI: 30-34,9)	3,15 (3,204)
Adipositas II (BMI: 35-39,9)	6,82 (4,797)
Adipositas III (BMI: >40)	6,30 (3,885)

Der tendenziell signifikante Effekt für IL-6, bezogen auf das Geschlecht ($f=3,923$; $p=0,051$), hat einen Unterschied zwischen Männern und Frauen ergeben, wobei die Männer höhere IL-6 Werte haben, als Frauen (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung von IL-6 (pg/ml) in Abhängigkeit des Geschlechts (männlich n=66, weiblich n=43).

	SOD
Männlich	2,82 (2,251)
Weiblich	2,31 (1,533)

5 Diskussion

Diese Untersuchung konnte bestätigen, dass, wie auch in der Literatur bereits beschrieben, Patienten mit bipolar affektiver Störung signifikant höhere anthropometrische Werte (BMI, WHR, Taillen- und Hüftumfang) aufweisen als die für die Normalbevölkerung repräsentative Kontrollgruppe.

Im Zuge der Berechnung wurde auch ein signifikanter Unterschied allgemein im Geschlecht gefunden, wonach Männer höhere BMI-Werte und mehr WHR und Taillenumfang aufweisen als Frauen. Ebenso kommt es mit zunehmendem Alter zu Erhöhungen der anthropometrischen Werte in der Gesamtbevölkerung.

Um mögliche Ursachen für das gemeinsame Auftreten von Übergewicht und Adipositas bei bipolaren Patienten zu eruieren, wurde statistisch berechnet, ob es zu Unterschieden bezüglich der im Serum gemessenen oxidativen und inflammatorischen Parameter zwischen beiden Versuchsgruppen sowie innerhalb der Patientengruppe kommt.

Diese zeigten zwar im Vergleich der beiden Versuchsgruppen, eine höhere antioxidative Kapazität für die Kontrollgruppe an, jedoch auch eine Erhöhung des oxidativen Stressmarkers MDA.

Zudem zeigte sich, dass Männer allgemein - unabhängig von der Versuchsgruppe - höhere oxidative Stressmarker (MDA und TBARS) haben als alle getesteten Frauen. Zu vermehrten oxidativen Stress kommt es im Übrigen auch im Zuge des Alterungsprozesses und bei Nikotinabusus.

Ein weiterer Geschlechterunterschied, unabhängig einer psychiatrischen Erkrankung, fand sich hinsichtlich des inflammatorischen Systems. Demnach haben Frauen höhere CRP-Werte als Männer.

Nach isolierter Betrachtung der Patientengruppe wurde ein signifikanter Unterschied in den BMI-Klassen ersichtlich. Hierbei zeigte sich eine deutliche Erhöhung des antioxidativen Marker SOD in der BMI-Klasse Adipositas II sowie unterschiedliche Durchschnittsmesswerte des CRP innerhalb der BMI-Klassen.

Außerdem wurde eine tendenzielle IL-6 Erhöhung bei bipolar affektiv erkrankten Männern beobachtet.

5.1 Allgemeines über die erhöhte Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei BP

Auch unsere Untersuchung bestätigte, dass bipolar affektiv Erkrankte häufiger an Übergewicht und Adipositas leiden als die Normalbevölkerung. Somit konnte die erste gestellte Hypothese verifiziert werden. Ein Geschlechtsunterschied wurde ebenfalls festgestellt, wonach Männer im Allgemeinen - unabhängig von einer psychiatrischen Genese - einen höheren BMI sowie mehr WHR und Taillenumfang vorweisen. Dieses Ergebnis muss allerdings mit Vorsicht betrachtet werden. Blickt man genauer auf die Stichprobe und die Anzahl der darin jeweilig vorkommenden Männer und Frauen, fällt einem ein Ungleichgewicht zugunsten der weiblichen Probanden auf. Weiter müssen die unterschiedlichen Cut-Offs bei der WHR und beim Taillenumfang, bezogen auf das Geschlecht, berücksichtigt werden. Männer dürfen demnach bei beiden Parametern höhere Werte haben.

Die erste Fragestellung hat gezeigt, dass das Problem der erhöhten Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei der bipolar affektiven Störung allgegenwärtig und replizierbar ist. Ohne vorerst auf Ursachen dieses gemeinsamen Auftretens eingehen zu wollen, muss dieser Tatsache allerdings in Zukunft mehr Beachtung geschenkt werden. Dies sollte sowohl wissenschaftlich neue Fragestellungen nach Ursachen und Auswirkungen aufwerfen als auch maßgeblich Einfluss auf die Therapie der Erkrankung nehmen.

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie beinhalten bereits eine laborchemische Diagnostik und regelmäßige Gewichtskontrollen, vor und während einer Pharmakotherapie, um unter anderem auf die mögliche Nebenwirkung der Gewichtszunahme mit konsekutiver Erhöhung der Blutfette und des Blutdrucks und dadurch entstehenden kardiovaskulärer Komorbiditäten eingehen zu können (DGBS e.V. und DGPPN e.V. 2012).

5.2 Erklärungsmodelle zu unterschiedlich laborchemischen Ergebnisse zwischen Patienten und Kontrollgruppe

Um mögliche Ursachen zu ermitteln, aus welchem Grund es bei Patienten der bipolar affektiven Erkrankung häufiger zu Übergewicht und Adipositas kommt als bei der Normalbevölkerung, wurden laborchemische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen analysiert.

Zunächst wurden beide Gruppen hinsichtlich ihrer oxidativen Stressmarker MDA und TBARS untersucht. Hier zeigte sich deutlich, dass die Kontrollgruppe höhere MDA-Werte aufwies als die Patientengruppe. Hypothese 2a konnte insofern verifiziert werden, dass es zu Unterschieden in den Gruppen kommt, allerdings wurde eher erwartet, dass die Patientengruppe höhere Werte zeigen wird. Die Tatsache, dass bipolar affektive Patienten niedrigere MDA-Werte haben als die Kontrollgruppe, könnte durch die Einnahme von Stimmungsstabilisierer erklärbar sein.

Eine Studie am Tiermodell kam beispielsweise zu dem Ergebnis, dass eine Dauertherapie mit Lithium und Valproat, in deren therapeutischen Dosierungen, einen neuroprotektiven Effekt hat und eine Lipidperoxidation, gemessen durch MDA sowie eine Proteinperoxidation, zu verhindern scheint (Shao, Young & Wang 2005).

Den antioxidativen Effekt von Lithium bestätigten auch de Sousa et al., die bipolar affektive Patienten im Rahmen einer Lithiumtherapie, während einer depressiven Episode, bezüglich ihrer oxidativen Stressparameter, vor und nach 6 Wochen Therapie, untersuchten. Die Studie zeigte, dass nach 6 Wochen Therapie, der für die Lipidperoxidation verwendete Marker TBARS, signifikant reduziert war (de Sousa et al. 2014).

Auch Hypothese 2b konnte verifiziert werden, die gesunde Kontrollgruppe zeigte höhere TAC-Werte und verfügt somit über eine suffizientere antioxidative Kapazität.

Möglicherweise ist das antioxidative Schutzsystem bei Patienten in euthymer Stimmung nicht ganz so hoch wie bei psychiatrisch Gesunden, aufgrund einer Überbelastung während affektiver Phasen. Veränderungen des antioxidativen

Schutzes, im Sinne einer Reduzierung der antioxidativen Enzyme, wurde bereits in der Literatur beschrieben, allerdings vorwiegend während affektiver Episoden (Raffa et al. 2012, Selek et al. 2008). Aufgrund dessen wäre eine Messung, zum Zeitpunkt einer manischen oder depressiven Phase, sehr interessant und aussagekräftig.

Der Effekt hinsichtlich des Geschlechts, wonach Männer (beider Gruppen) höhere TBARS und MDA-Werte haben als Frauen, wurde im Zuge der BIPFAT-Studie bereits beschrieben (Bengesser et al. 2014). Ursächlich hierfür könnten die, bei Frauen vorkommenden höheren Östrogen- und Progesteronwerte sein, welche sich möglicherweise neuroprotektiv auswirken (Heron, Daya 2000, Kiray et al. 2007, Requintina, Oxenkrug 2005, Moorthy et al. 2005).

Hinsichtlich des inflammatorischen Systems fanden wir keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen, was möglicherweise durch den Testzeitpunkt in euthymer Stimmung erklärbar ist. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Erhöhung des CRP bei Frauen beider Versuchsgruppen, verglichen mit allen an der Studie teilgenommenen Männern. Dieses Ergebnis allerdings ist bedingt interpretierbar, da akut infektiöse Erkrankungen weder als Ausschlusskriterium aufgenommen, noch diesbezüglich eine genaue Anamnese durchgeführt wurde. Dies sollte bei weiterführenden Untersuchungen, vor allem während affektiver Phasen der Patienten, genau miteinbezogen werden um valide Ergebnisse zu erhalten.

5.3 Erklärungsmodell zu Veränderungen der laborchemischen Parameter innerhalb der Patientengruppe, in Abhängigkeit der BMI-Klassen und des MetS

Um eine mögliche Ursache zu finden, die das gehäufte Auftreten von Adipositas bei der bipolar affektiven Erkrankung erklären könnte, wurde nun explizit die Patientengruppe analysiert. Veränderungen der laborchemischen Marker innerhalb der BMI-Klassen bzw. bei Diagnose eines metabolischen Syndroms könnten Aufschluss geben über gemeinsame pathophysiologische Pfade.

Die Patientengruppe, wurde in Kapitel 3.1.1 deskriptiv, mittels zweier Kreisdiagramme beschrieben, welche die Verteilung der Patienten innerhalb der BMI-Klassen bzw. nach Zuordnung MetS ja/nein anzeigen.

Unterschiede innerhalb der verschiedenen BMI-Klassen und bei Diagnose MetS ja/nein, bezogen auf oxidative Stressparameter TBARS und MDA, konnten in dieser Untersuchung nicht gefunden werden, somit wird die Hypothese 3a falsifiziert.

Da diese Studie hauptsächlich bipolar affektive Patienten unter medikamentöser Dauertherapie beinhaltete, könnte es durchaus möglich sein, dass aufgrund der neuroprotektiven Wirkung der Medikation keine messbaren Unterschiede in den oxidativen Stressmarkern gefunden wurden.

Hypothese 3b konnte jedoch verifiziert werden, als dass Unterschiede im antioxidativen System, gemessen durch das Enzym SOD, innerhalb der BMI-Klassen, festgestellt wurden. Es wurde deutlich, dass die einzelnen BMI-Gruppierungen eine unterschiedlich hohe Enzymaktivität aufweisen, die höchsten Werte wurden in der Adipositas-Klasse II gefunden.

Als Erklärung wäre möglich, dass diese Klasse entweder in einem Status der antioxidativen Überkompensation liegt, oder aber, durch eine Form der Überernährung sehr wohl auch eine große Menge an Antioxidantien exogen zuführt.

Bei der Betrachtung dieses Ergebnisses sollte jedoch auf die Patientenverteilung innerhalb der BMI-Klassen geachtet werden. Die Klasse Adipositas II ist

verhältnismäßig klein, verglichen mit den BMI Klassen Adipositas I, Übergewicht und Normalgewicht. Genau von jenen unterscheidet sich die Klasse Adipositas II. Trotzdem kann eine deutliche Mittelwert-Erhöhung des Enzyms SOD in der Klasse Adipositas II festgestellt werden, die in der Klasse Adipositas III nicht mehr zu finden ist, wenngleich diese auch sehr klein ist.

Dieses Ergebnis ist zwar vorsichtig zu betrachten und kann nicht als ursächliches Phänomen für die erhöhte Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei der bipolar affektiven Störung angesehen werden, eine antioxidative Veränderung innerhalb der BMI-Gruppierungen bei bipolar affektiven Patienten sollte jedoch nicht vollends bestritten werden. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Stichprobe - in Kombination mit einem Ernährungsprotokoll - könnten aussagekräftigere Resultate bringen.

Hypothese 3c konnte verifiziert werden. Wir fanden einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des CRP innerhalb der BMI-Klassen. Demnach unterscheiden sich normal- und übergewichtige Patienten von jenen Patienten der Adipositas Klasse II und III. Die Adipositas Klasse I unterscheidet sich von der Adipositas Klasse II. Betrachtet man die in Tabelle 18 aufgelisteten Mittelwerte der jeweiligen Klassen, erkennt man die höchsten Mittelwerte in der Gruppe Adipositas II und III.

Wie bereits in Kapitel 2.4 erwähnt, ist die Adipositas von einer mild-chronischen Entzündungsreaktion begleitet (de Heredia, Gomez-Martinez & Marcos 2012), insofern sind unsere Ergebnisse mit der Literatur kongruent.

Beteiligungen des inflammatorischen Systems wurden jedoch auch im Rahmen der bipolar affektiven Störung beschrieben und als mögliche Ursache für die hohe Komorbidität in Betracht gezogen (Leboyer et al. 2012, Goldstein et al. 2009).

Da unsere Patienten allerdings in euthymer Stimmung waren und die Patientenanzahl in der Gruppe Adipositas II und III verhältnismäßig klein ist, sind die vorliegenden Ergebnisse bedingt, als zugrundeliegendes pathophysiologisches Phänomen, interpretierbar.

Weiterführende Untersuchungen von inflammatorischen und oxidativen Veränderungen während symptomatischen Episoden könnten wertvolle Erkenntnisse bringen, inwiefern sich die dazu gemessenen laborchemischen

Parameter verändern und ob sie einen Einfluss auf die Erkrankung haben bzw. als Biomarker angesehen werden können.

Bezugnehmend auf das Ergebnis der tendenziellen IL-6 Erhöhung bei bipolaren Männern und generell bezogen auf alle inflammatorischen Veränderungen, die in dieser Untersuchung gefunden wurden, sollte, zusätzlich zur Anamnese von rezenten Infektionskrankheiten, der Einfluss der individuellen Tagesverfassung und des Schlafes in die Beurteilung der Resultate miteinbezogen werden.

Schlafstörungen sind nicht nur ein Symptom der Manie oder Depression, sie können auch bei symptomfreien Intervallen sowie bei Adipositas oder dem Metabolischen Syndrom auftreten und für Veränderungen der entzündlichen Parameter verantwortlich sein (Leboyer et al. 2012).

Aus diesem Grund sollte bei der Interpretation der Ergebnisse die oben genannten Einflussfaktoren mitbeachtet werden, zumal die Mittelwerte sich nicht in einem pathologischen Grenzbereich befinden.

5.4 Limitationen

Als erste und wichtigste Limitation ist die Tatsache zu nennen, dass die Patienten- und Kontrollgruppe nicht hinsichtlich Alter und Geschlecht gematched wurde. Dadurch ergab sich ein Ungleichgewicht im Geschlecht, zugunsten der Frauen, was sich in der Kontrollgruppe bemerkbar machte.

Weiter wäre eine größere Stichprobe bei den Patienten vorteilhaft, um validere Ergebnisse, vor allem im Hinblick auf die einzelnen BMI-Klassen zu erzielen.

Wir testeten unsere Patienten in euthymer Stimmung, was den Vorteil hatte, dass sie normal belastbar waren und die gesamte Testbatterie, inklusive der sehr anstrengenden kognitiven Testung, gut durchführbar war.

Um ein zugrundeliegendes pathophysiologisches Zusammenspiel aus oxidativen Stress und proinflammatorischer Beteiligung zu eruieren, um es als Ursache für die erhöhte Prävalenz von Adipositas bei der bipolaren Störung betrachten zu können, wäre es möglicherweise vorteilhafter, diese Parameter während affektiver Episoden zu messen.

Ebenso sollten akut infektiöse Erkrankungen, beispielsweise durch einen internistischen Status, ausgeschlossen werden, um die inflammatorischen Messwerte besser interpretieren zu können.

5.5 Conclusio

Wir konnten in unserer Studie die erhöhte Prävalenz von Adipositas bei bipolaren Patienten bestätigen. Überdies fanden wir oxidative und antioxidative Unterschiede zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe, die wertvolle Hinweise auf eine oxidative Veränderung liefern.

Nach isolierter Betrachtung der Patientengruppe, aufgeteilt in die unterschiedlichen BMI-Klassen, wurde ein signifikanter Unterschied im antioxidativen System erkennbar, sowie eine inflammatorische Beteiligung ersichtlich. Diese Ergebnisse können zwar die erhöhte Prävalenz von Adipositas bei der bipolar affektiven Störung noch nicht erklären, liefern aber eine solide Basis, um auf diesem Gebiet, wenn möglich auch während symptomatischen Episoden, weiter zu forschen.

Für die klinische Praxis sollte ein erhöhtes Augenmerk auf Gewichtszunahmen bei bipolar affektiv Erkrankten gelegt werden, da dieser Umstand mit einem höheren Risiko für die Entstehung eines Metabolischen Syndroms und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist und in der Folge zu einer erhöhten Sterblichkeit führt. Psychiatrisch erkrankte Patienten werden oftmals von ihrer Umwelt stigmatisiert und möglicherweise oft nur hinsichtlich ihres psychischen Leidens therapiert. Eine bessere klinische Versorgung der somatischen Komorbiditäten bei bipolaren Patienten, inklusive der speziellen Erforschung ihrer Entstehung, ist aus diesem Grund unerlässlich und stellt einen wichtigen Forschungsauftrag für die Zukunft dar.

6 Literaturverzeichnis

- Abdalla, D.S., Monteiro, H.P., Oliveira, J.A. & Bechara, E.J. 1986, "Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients", *Clinical chemistry*, vol. 32, no. 5, pp. 805-807.
- Akbaraly, T.N., Kivimaki, M., Brunner, E.J., Chandola, T., Marmot, M.G., Singh-Manoux, A. & Ferrie, J.E. 2009, "Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study", *Diabetes care*, vol. 32, no. 3, pp. 499-504.
- Akiskal, H.S. 1996, "The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV", *Journal of clinical psychopharmacology*, vol. 16, no. 2 Suppl 1, pp. 4S-14S.
- Alberti, K., Zimmet, P. & Shaw, J. 2006a, "Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation", *Diabetic Medicine*, vol. 23, no. 5, pp. 469-480.
- Alberti, K., Zimmet, P. & Shaw, J. 2006b, "Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation", *Diabetic Medicine*, vol. 23, no. 5, pp. 469-480.
- Andreazza, A.C., Frey, B.N., Erdtmann, B., Salvador, M., Rombaldi, F., Santin, A., Goncalves, C.A. & Kapczinski, F. 2007, "DNA damage in bipolar disorder", *Psychiatry research*, vol. 153, no. 1, pp. 27-32.
- Andreazza, A.C., Kapczinski, F., Kauer-Sant'Anna, M., Walz, J.C., Bond, D.J., Goncalves, C.A., Young, L.T. & Yatham, L.N. 2009, "3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder", *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, vol. 34, no. 4, pp. 263-271.
- Andreazza, A.C., Kauer-Sant'anna, M., Frey, B.N., Bond, D.J., Kapczinski, F., Young, L.T. & Yatham, L.N. 2008, "Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis", *Journal of affective disorders*, vol. 111, no. 2-3, pp. 135-144.
- Andreyev, A.Y., Kushnareva, Y.E. & Starkov, A.A. 2005, "Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species", *Biochemistry.Biokhimiia*, vol. 70, no. 2, pp. 200-214.
- Angst, J., Hengartner, M.P., Gamma, A., von Zerssen, D. & Angst, F. 2013, "Mortality of 403 patients with mood disorders 48 to 52 years after their psychiatric hospitalisation", *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, vol. 263, no. 5, pp. 425-434.

- Arolt, V., Reimer, C. & Dilling, H. 2011, "Affektive Erkrankungen" in *Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie*, eds. V. Arolt, C. Reimer & H. Dilling, 7th edn, Springer Verlag GmbH, Berlin Heidelberg, pp. 154-188.
- Baldassano, C.F. 2006, "Illness course, comorbidity, gender, and suicidality in patients with bipolar disorder", *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 67 Suppl 11, pp. 8-11.
- Bauer, M. & Pfennig, A. 2005, "Epidemiology of bipolar disorders", *Epilepsia*, vol. 46 Suppl 4, pp. 8-13.
- Belmaker, R.H. 2004, "Bipolar disorder", *The New England journal of medicine*, vol. 351, no. 5, pp. 476-486.
- Bengesser, S.A., Lackner, N., Birner, A., Fellendorf, F.T., Platzer, M., Mitteregger, A., Unterweger, R., Reininghaus, B., Mangge, H., Wallner-Liebmann, S.J., Zelzer, S., Fuchs, D., McIntyre, R.S., Kapfhammer, H.P. & Reininghaus, E.Z. 2014, "Peripheral markers of oxidative stress and antioxidative defense in euthymia of bipolar disorder-Gender and obesity effects", *Journal of affective disorders*, vol. 172C, pp. 367-374.
- Berghofer, A., Pischon, T., Reinhold, T., Apovian, C.M., Sharma, A.M. & Willich, S.N. 2008, "Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review", *BMC public health*, vol. 8, pp. 200-2458-8-200.
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A.C., Dean, O.M., Giorlando, F., Maes, M., Yucel, M., Gama, C.S., Dodd, S., Dean, B., Magalhaes, P.V., Amminger, P., McGorry, P. & Malhi, G.S. 2011, "Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors", *Neuroscience and biobehavioral reviews*, vol. 35, no. 3, pp. 804-817.
- Brown, N.C., Andreazza, A.C. & Young, L.T. 2014, "An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder", *Psychiatry research*, vol. 218, no. 1-2, pp. 61-68.
- Consultation, W. 1999, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*, Part.
- Coryell, W., Fiedorowicz, J., Leon, A.C., Endicott, J. & Keller, M.B. 2013, "Age of onset and the prospectively observed course of illness in bipolar disorder", *Journal of affective disorders*, vol. 146, no. 1, pp. 34-38.
- Cunha, A.B., Andreazza, A.C., Gomes, F.A., Frey, B.N., da Silveira, L.E., Goncalves, C.A. & Kapczinski, F. 2008, "Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder", *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, vol. 258, no. 5, pp. 300-304.
- de Heredia, F.P., Gomez-Martinez, S. & Marcos, A. 2012, "Obesity, inflammation and the immune system", *The Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 71, no. 2, pp. 332-338.

- de Sousa, R.T., Zarate, C.A., Jr, Zanetti, M.V., Costa, A.C., Talib, L.L., Gattaz, W.F. & Machado-Vieira, R. 2014, "Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium", *Journal of psychiatric research*, vol. 50, pp. 36-41.
- DGBS e.V. und DGPPN e.V. (ed) 2012, *S3-Leitlinie-Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. Langversion*.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M.H. (eds) 2013, *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD- 10 Kapitel V (F) Klinisch- diagnostische Leitlinien*, 9th edn, Verlag Hans Huber, Bern.
- Elmslie, J.L., Mann, J.I., Silverstone, J.T., Williams, S.M. & Romans, S.E. 2001, "Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder", *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 62, no. 6, pp. 486-91; quiz 492-3.
- Elmslie, J.L., Silverstone, J.T., Mann, J.I., Williams, S.M. & Romans, S.E. 2000, "Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients", *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 61, no. 3, pp. 179-184.
- Fagiolini, A., Frank, E., Houck, P.R., Mallinger, A.G., Swartz, H.A., Buysse, D.J., Ombao, H. & Kupfer, D.J. 2002, "Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder", *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 63, no. 6, pp. 528-533.
- Fagiolini, A., Frank, E., Scott, J.A., Turkin, S. & Kupfer, D.J. 2005, "Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians", *Bipolar disorders*, vol. 7, no. 5, pp. 424-430.
- Fagiolini, A., Kupfer, D.J., Houck, P.R., Novick, D.M. & Frank, E. 2003, "Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder", *The American Journal of Psychiatry*, vol. 160, no. 1, pp. 112-117.
- Frey, B.N., Andreazza, A.C., Kunz, M., Gomes, F.A., Quevedo, J., Salvador, M., Goncalves, C.A. & Kapczinski, F. 2007, "Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report", *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, vol. 31, no. 1, pp. 283-285.
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M. & Shimomura, I. 2004a, "Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome", *The Journal of clinical investigation*, vol. 114, no. 12, pp. 1752-1761.
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M. & Shimomura, I. 2004b, "Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome", *The Journal of clinical investigation*, vol. 114, no. 12, pp. 1752-1761.

- Gandhi, S. & Abramov, A.Y. 2012, "Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration", *Oxidative medicine and cellular longevity*, vol. 2012, pp. 428010.
- Gao, K., Tolliver, B.K., Kemp, D.E., Ganocy, S.J., Bilali, S., Brady, K.L., Findling, R.L. & Calabrese, J.R. 2009, "Correlates of historical suicide attempt in rapid-cycling bipolar disorder: a cross-sectional assessment", *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 70, no. 7, pp. 1032-1040.
- Gergerlioglu, H.S., Savas, H.A., Bulbul, F., Selek, S., Uz, E. & Yumru, M. 2007, "Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment", *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, vol. 31, no. 3, pp. 697-702.
- Goldberg, J.F., Harrow, M. & Whiteside, J.E. 2001, "Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression", *The American Journal of Psychiatry*, vol. 158, no. 8, pp. 1265-1270.
- Goldstein, B.I., Kemp, D.E., Soczynska, J.K. & McIntyre, R.S. 2009, "Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature", *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 70, no. 8, pp. 1078-1090.
- Grote, J. & Pohl, U. 2005, "Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe" in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, eds. R. Schmidt, F. Lang & G. Thews, 29th edn, Springer Medizin Verlag, , pp. 807-821.
- Grundy, S.M., Brewer, H.B., Jr, Cleeman, J.I., Smith, S.C., Jr, Lenfant, C., American Heart Association & National Heart, Lung, and Blood Institute 2004, "Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition", *Circulation*, vol. 109, no. 3, pp. 433-438.
- Haack, S., Pfennig, A. & Bauer, M. 2010, "Bipolar depression. Epidemiology, etiopathogenesis, and course", *Der Nervenarzt*, vol. 81, no. 5, pp. 525-530.
- Halliwell, B. & Gutteridge, J. 2007, *JMC (2007) Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford Univ Press, New York.
- HAMILTON, M. 1960, "A rating scale for depression", *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 23, pp. 56-62.
- Hausmann, A. 2007, "Focussing on bipolar disorder", *Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Osterreichischer Nervenarzte und Psychiater*, vol. 21, no. 2, pp. 76-83.
- Herold, G. 2011, "Stoffwechselkrankheiten" in *Innere Medizin Eine vorlesungsorientierte Darstellung*, ed. Gerd Herold, 2011th edn, Eigenverlag, , pp. 673-694.

- Heron, P. & Daya, S. 2000, "17Beta-estradiol protects against quinolinic acid-induced lipid peroxidation in the rat brain", *Metabolic brain disease*, vol. 15, no. 4, pp. 267-274.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J.D., Solomon, D.A., Leon, A.C. & Keller, M.B. 2003, "A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder", *Archives of General Psychiatry*, vol. 60, no. 3, pp. 261-269.
- Kapczinski, F., Dal-Pizzol, F., Teixeira, A.L., Magalhaes, P.V., Kauer-Sant'Anna, M., Klamt, F., Moreira, J.C., de Bittencourt Pasquali, M.A., Fries, G.R., Quevedo, J., Gama, C.S. & Post, R. 2011, "Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder", *Journal of psychiatric research*, vol. 45, no. 2, pp. 156-161.
- Keck, P.E. & McElroy, S.L. 2003, "Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain", *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 64, no. 12, pp. 1426-1435.
- Kim, Y.K., Jung, H.G., Myint, A.M., Kim, H. & Park, S.H. 2007, "Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder", *Journal of affective disorders*, vol. 104, no. 1-3, pp. 91-95.
- Kiray, M., Ergur, B.U., Bagriyanik, A., Pekcetin, C., Aksu, I. & Buldan, Z. 2007, "Suppression of apoptosis and oxidative stress by deprenyl and estradiol in aged rat liver", *Acta Histochemica*, vol. 109, no. 6, pp. 480-485.
- Klimont, J., Kytir, J. & Leitner, B. 2007, *Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007: Hauptergebnisse und methodische Dokumentation*, Statistik Austria.
- Kulak, A., Steullet, P., Cabungcal, J.H., Werge, T., Ingason, A., Cuenod, M. & Do, K.Q. 2013, "Redox dysregulation in the pathophysiology of schizophrenia and bipolar disorder: insights from animal models", *Antioxidants & redox signaling*, vol. 18, no. 12, pp. 1428-1443.
- Kuloglu, M., Ustundag, B., Atmaca, M., Canatan, H., Tezcan, A.E. & Cinkilinc, N. 2002, "Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder", *Cell biochemistry and function*, vol. 20, no. 2, pp. 171-175.
- Kunz, M., Gama, C.S., Andreatza, A.C., Salvador, M., Cereser, K.M., Gomes, F.A., Belmonte-de-Abreu, P.S., Berk, M. & Kapczinski, F. 2008, "Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia", *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, vol. 32, no. 7, pp. 1677-1681.
- Kupfer, D.J. 2005, "The increasing medical burden in bipolar disorder", *Jama*, vol. 293, no. 20, pp. 2528-2530.

- Laux, G. & Bauer, M. 2011, "Bipolare affektive Störungen" in *Psychiatrie Psychosomatik Psychotherapie Band 2: Spezielle Psychiatrie*, eds. H.-. Möller, G. Laux & H.-. Kapfhammer, 4th edn, Springer- Verlag GmbH, Berlin Heidelberg, pp. 462-496.
- Leboyer, M., Soreca, I., Scott, J., Frye, M., Henry, C., Tamouza, R. & Kupfer, D.J. 2012, "Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease?", *Journal of affective disorders*, vol. 141, no. 1, pp. 1-10.
- Leverich, G.S., Altshuler, L.L., Frye, M.A., Suppes, T., Keck, P.E., Jr, McElroy, S.L., Denicoff, K.D., Obrocea, G., Nolen, W.A., Kupka, R., Walden, J., Grunze, H., Perez, S., Luckenbaugh, D.A. & Post, R.M. 2003, "Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network", *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 64, no. 5, pp. 506-515.
- Machado-Vieira, R., Andreazza, A.C., Viale, C.I., Zanatto, V., Cereser, V., Jr, da Silva Vargas, R., Kapczinski, F., Portela, L.V., Souza, D.O., Salvador, M. & Gentil, V. 2007, "Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects", *Neuroscience letters*, vol. 421, no. 1, pp. 33-36.
- Maes, M. 1995, "Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis", *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, vol. 19, no. 1, pp. 11-38.
- Maes, M. 1993, "A review on the acute phase response in major depression", *Reviews in the neurosciences*, vol. 4, no. 4, pp. 407-416.
- Maes, M., Ruckoanich, P., Chang, Y.S., Mahanonda, N. & Berk, M. 2011, "Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients", *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, vol. 35, no. 3, pp. 769-783.
- McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Suppes, T., Keck, P.E., Jr, Frye, M.A., Denicoff, K.D., Nolen, W.A., Kupka, R.W., Leverich, G.S., Rochussen, J.R., Rush, A.J. & Post, R.M. 2001, "Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder", *The American Journal of Psychiatry*, vol. 158, no. 3, pp. 420-426.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R. & Cardno, A. 2003, "The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression", *Archives of General Psychiatry*, vol. 60, no. 5, pp. 497-502.
- McIntyre, R.S., Konarski, J.Z., Wilkins, K., Soczynska, J.K. & Kennedy, S.H. 2006, "Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being", *Canadian*

journal of psychiatry.Revue canadienne de psychiatrie, vol. 51, no. 5, pp. 274-280.

Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R.M., Petukhova, M. & Kessler, R.C. 2007, "Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication", *Archives of General Psychiatry*, vol. 64, no. 5, pp. 543-552.

Merikangas, K.R., Jin, R., He, J.P., Kessler, R.C., Lee, S., Sampson, N.A., Viana, M.C., Andrade, L.H., Hu, C., Karam, E.G., Ladea, M., Medina-Mora, M.E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J.E. & Zarkov, Z. 2011, "Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative", *Archives of General Psychiatry*, vol. 68, no. 3, pp. 241-251.

Moorthy, K., Sharma, D., Basir, S.F. & Baquer, N.Z. 2005, "Administration of estradiol and progesterone modulate the activities of antioxidant enzyme and aminotransferases in naturally menopausal rats", *Experimental gerontology*, vol. 40, no. 4, pp. 295-302.

Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., Melbye, M., Mors, O. & Ewald, H. 2003, "Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark", *Archives of General Psychiatry*, vol. 60, no. 12, pp. 1209-1215.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002, "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report", *Circulation*, vol. 106, no. 25, pp. 3143-3421.

Nikolaus, T. & von Zglinicki, T. 2005, "Alter und Altern" in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, eds. R. Schmidt, F. Lang & G. Thews, 29th edn, Springer Medizin Verlag, , pp. 933-947.

O'Brien, S.M., Scully, P., Scott, L.V. & Dinan, T.G. 2006, "Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients", *Journal of affective disorders*, vol. 90, no. 2-3, pp. 263-267.

Osby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekblom, A. & Sparen, P. 2001, "Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden", *Archives of General Psychiatry*, vol. 58, no. 9, pp. 844-850.

Ozcan, M.E., Gulec, M., Ozerol, E., Polat, R. & Akyol, O. 2004, "Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders", *International clinical psychopharmacology*, vol. 19, no. 2, pp. 89-95.

Pfaffenseller, B., Fries, G.R., Wollenhaupt-Aguiar, B., Colpo, G.D., Stertz, L., Panizzutti, B., Magalhaes, P.V. & Kapczinski, F. 2013, "Neurotrophins,

- inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder", *Expert review of neurotherapeutics*, vol. 13, no. 7, pp. 827-842.
- Pham-Huy, L.A., He, H. & Pham-Huy, C. 2008, "Free radicals, antioxidants in disease and health", *International journal of biomedical science : IJBS*, vol. 4, no. 2, pp. 89-96.
- Pini, S., de Queiroz, V., Pagnin, D., Pezawas, L., Angst, J., Cassano, G.B. & Wittchen, H.U. 2005, "Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries", *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, vol. 15, no. 4, pp. 425-434.
- Price, A.L. & Marzani-Nissen, G.R. 2012, "Bipolar disorders: a review", *American Family Physician*, vol. 85, no. 5, pp. 483-493.
- Raffa, M., Barhoumi, S., Atig, F., Fendri, C., Kerkeni, A. & Mechri, A. 2012, "Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder", *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, vol. 39, no. 2, pp. 371-375.
- Ranjekar, P.K., Hinge, A., Hegde, M.V., Ghate, M., Kale, A., Sitasawad, S., Wagh, U.V., Debsikdar, V.B. & Mahadik, S.P. 2003, "Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients", *Psychiatry research*, vol. 121, no. 2, pp. 109-122.
- Rathmanner, T. 2006, *Erster österreichischer Adipositasbericht 2006: Grundlage für zukünftige Handlungsfelder; Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Altern mit Zukunft*.
- Reininghaus, E.Z., Zelzer, S., Reininghaus, B., Lackner, N., Birner, A., Bengesser, S.A., Fellendorf, F.T., Kapfhammer, H.P. & Mangge, H. 2014, "Oxidative stress in bipolar affective disorder", *Der Nervenarzt*, vol. 85, no. 9, pp. 1099-1107.
- Requintina, P.J. & Oxenkrug, G.F. 2005, "The in vitro effect of estradiol and testosterone on iron-induced lipid peroxidation in rat brain and kidney tissues", *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1053, pp. 400-404.
- Rothenhäusler, H.-. & Täschner, K.-. 2012, "Affektive Störungen(F30-F39)" in *Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie*, eds. H.-. Rothenhäusler & K.-. Täschner, 2nd edn, Springer- Verlag GmbH, Wien, pp. 298-332.
- Sass, H., Wittchen, H.U., Zaudig, M. & Houben, I. (eds) 2003, *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV-TR: Textrevision*, 1st edn, Hogrefe Verlag, Göttingen.
- Savas, H.A., Gergerlioglu, H.S., Armutcu, F., Herken, H., Yilmaz, H.R., Kocoglu, E., Selek, S., Tutkun, H., Zoroglu, S.S. & Akyol, O. 2006, "Elevated serum

- nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes", *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, vol. 7, no. 1, pp. 51-55.
- Selek, S., Savas, H.A., Gergerlioglu, H.S., Bulbul, F., Uz, E. & Yumru, M. 2008, "The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode", *Journal of affective disorders*, vol. 107, no. 1-3, pp. 89-94.
- Shao, L., Young, L.T. & Wang, J.F. 2005, "Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells", *Biological psychiatry*, vol. 58, no. 11, pp. 879-884.
- Sies, H. 1997, "Oxidative stress: oxidants and antioxidants", *Experimental physiology*, vol. 82, no. 2, pp. 291-295.
- Sies, H. 1991, "Role of reactive oxygen species in biological processes", *Klinische Wochenschrift*, vol. 69, no. 21-23, pp. 965-968.
- Silbernagl, S. 2005, "Blut" in *Taschenatlas der Pathophysiologie*, ed. S.:L. Silbernagl F.: 2nd edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 28-65.
- Smoller, J.W. & Finn, C.T. 2003, "Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder", *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, vol. 123C, no. 1, pp. 48-58.
- Taylor, V. & MacQueen, G. 2006, "Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review", *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 67, no. 7, pp. 1034-1041.
- Thompson, W.K., Kupfer, D.J., Fagiolini, A., Scott, J.A. & Frank, E. 2006, "Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial", *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 67, no. 5, pp. 783-788.
- Tölle, R. & Windgassen, R. 2012, "Affektive Psychosen/ Affektive Störungen" in *Psychiatrie: einschließlich Psychotherapie*, eds. R. Tölle & R. Windgassen, 16th edn, Springer- Verlag GmbH, Heidelberg, pp. 237-268.
- Torrent, C., Amann, B., Sanchez-Moreno, J., Colom, F., Reinares, M., Comes, M., Rosa, A.R., Scott, J. & Vieta, E. 2008, "Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 118, no. 1, pp. 4-18.
- Torrent, C., Vieta, E., Crespo, J.A., Gonzalez-Pinto, A., del Valle, J., Olivares, J.M., Rodriguez, A., de Arce, C., Sanchez-Planell, L. & Colom, F. 2004, "Barcelona Bipolar Eating Disorder Scale (BEDS): a self-administered scale for eating disturbances in bipolar patients", *Actas Espanolas de Psiquiatria*, vol. 32, no. 3, pp. 127-131.

- Tumova, E., Sun, W., Jones, P.H., Vrablik, M., Ballantyne, C.M. & Hoogeveen, R.C. 2013, "The impact of rapid weight loss on oxidative stress markers and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals", *Journal of obesity*, vol. 2013, pp. 729515.
- Vancampfort, D., Correll, C.U., Wampers, M., Sienaert, P., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Probst, M., Scheewe, T.W. & De Hert, M. 2013, "Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables", *Psychological medicine*, , pp. 1-12.
- Vanhala, M., Jokelainen, J., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Kumpusalo, E. & Koponen, H. 2009, "Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 119, no. 2, pp. 137-142.
- Wittchen, H., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. 1997, "Skid-i", *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*, .
- World Health Organization 2000, *Obesity: preventing and managing the global epidemic*, World Health Organization.
- Youn, J.Y., Siu, K.L., Lob, H.E., Itani, H., Harrison, D.G. & Cai, H. 2014, "Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome", *Diabetes*, vol. 63, no. 7, pp. 2344-2355.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E. & Meyer, D.A. 1978, "A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity", *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, vol. 133, pp. 429-435.
- Zelzer, S., Oberreither, R., Bernecker, C., Stelzer, I., Truschnig-Wilders, M. & Fauler, G. 2013, "Measurement of total and free malondialdehyde by gas-chromatography mass spectrometry--comparison with high-performance liquid chromatography methology", *Free radical research*, vol. 47, no. 8, pp. 651-656.