

Diplomarbeit

**Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio bei
PatientInnen mit bipolarer affektiver Störung**

eingereicht von

Christian Henrik Maximilian Nielson

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie

unter der Anleitung von

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

Eva Reininghaus

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 21.07.2015

Unterschrift: Christian Nielson, eh.

„Wenn ich begeistert bin, fühle ich mich von etwas getragen, weggerissen, spüre den Körper nicht mehr, bin selbstvergessen, rede ich hemmungslos, rutscht mir alles raus, mache ich alles öffentlich. Erst hinterher merke ich, dass ich viel Mist gemacht habe, taktlos Leute gekränkt habe. Soll ich mich dann schämen oder mich über mein Befreiungsgefühl freuen?“

–

„Das Gefühl, dass mir alles misslingt, was ich anfasse, dass ich alle Menschen schädige, die mit mir in Berührung kommen, besetzt mich zwar nur manchmal; aber ich weiß, dass es eine Grundstimmung ist, die tief in meinem Inneren mein ganzes Leben begleiten wird.“

–

Selbstwahrnehmung eines manischen und eines depressiven Menschen¹

¹ Dörner K, Plog U, Teller C, Wendt F. Irren ist menschlich. Lehrbuch der Psychiatrie und Psychotherapie. 22. Auflage. Psychiatrie Verlag, Köln; 2013.

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. et scient.med. Eva Reininghaus und meinem Diplomarbeitsbetreuer Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. et scient.med. Armin Gerger für die außerordentlich freundliche und kompetente Betreuung. Ein besonderer Dank gilt meiner Erstbetreuerin Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Eva Reininghaus, die mir große Freiräume in der Ausgestaltung dieser Diplomarbeit ermöglichte und mir jederzeit mit den benötigten Hilfestellungen zur Seite stand.

Überdies möchte ich mich bei dem freundlichen und hilfsbereiten Team der Spezialambulanz für Patientinnen und Patienten mit Bipolar affektiver Erkrankung der Universitätsklinik für Psychiatrie am LKH Graz bedanken. Ich habe mich während meiner Arbeit dort sehr wohl gefühlt.

Zuletzt gilt mein Dank Univ.-Prof. Dr.med. Dr.phil. Dipl.-Psych. Hans-Peter Kapfhammer dem Klinikvorstand der Universitätsklinik für Psychiatrie am LKH Graz für die Genehmigung dieser Diplomarbeit und die Bereitstellung der benötigten Ressourcen.

Zusammenfassung

Einleitung und Zielsetzung

Systemische Inflammation ist in der Pathogenese bipolarer Störungen (BD) evident. Die Evaluation des inflammatorischen Parameters Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) als diesbezüglicher biologischer Marker steht im Fokus dieser Studie. Zielsetzung ist die mögliche Detektion einer signifikanten Korrelation differierender Episoden der BD mit der Erhöhung der NLR. Ebenfalls erfolgt die Evaluation der Nebenhypothese, wonach eine positive Korrelation zwischen NLR und dem weiteren Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) ausgeschlossen wird.

Methoden

Die retrospektive Analyse der NLR basiert auf einem Patientenkollektiv (126 PatientInnen), welches von 2007 bis 2014 an der Psychiatrie des LKH Graz in Therapie war. Eine Klassifikation erfolgt nach der aktuellen Episode in eine euthyme (EE), depressive (ED), hypomanische (EH), manische (EM) und gemischte (EG) Gruppe. Eine additive Gruppierung inkludiert alle PatientInnen mit manischen Symptomen (MSy). Die Analyse untersucht anhand des Zweistichproben-t-Tests, ob die Mittelwerte der NLR in den verschiedenen Gruppen differieren und auch eine mögliche Korrelation zwischen NLR und CRP.

Resultate

Die Mittelwerte der NLR sind in Gruppenreihenfolge euthym, hypomanisch, gemischt, depressiv, manische Symptome, manisch ansteigend (EE: M 1,94; EH: M 2,16; EG: M 2,36; ED: M 2,46; MSy: M 2,58; EM: M 2,82). Die Gruppe manischer PatientInnen unterscheidet sich von der euthymen Gruppe hochsignifikant ($p = 0,007$; EM: M 2,82, SD 1,16; EE: M 1,94; SD 0,75). Die Gruppe der PatientInnen mit manischen Symptomen differiert von der euthymen Gruppe ebenfalls signifikant ($p = 0,042$; MSy: M 2,58, SD 1,26; EE: M 1,94; SD 0,75). Alle anderen Gruppen weisen keine signifikanten Differenzen auf. Es existiert eine gering ausgeprägte, positive Korrelation zwischen der NLR und dem CRP ($r = 0,25$; $p = 0,007$), in der manischen Gruppe ist die Korrelation besonders stark ausgeprägt ($r = 0,60$; $p = 0,011$).

Konklusion

PatientInnen mit BD in manischen Episoden und in Episoden mit manischen Symptomen gegenüber euthymen PatientInnen weisen eine signifikant elevierte NLR auf. Auch wenn zwischen den anderen Gruppen keine statistisch signifikanten Differenzen detektierbar sind, ist eine suspekte Erhöhung der NLR gegenüber physiologischen Werten in allen Gruppen (exklusive der euthymen Gruppe) zu konstatieren. Die Nebenhypothese wird ebenfalls verworfen, da in der Studienpopulation eine gering ausgeprägte, positive Korrelation zwischen der NLR und dem CRP existiert. Die NLR ist als biologischer Marker für bipolare Störungen als positiv zu bewerten. Aufgrund des explorativen Studiencharakters und des limitierten Umfangs des retrospektiv analysierten, heterogenen Patientenkollektivs sind weitere expandierte, prospektive Studien diesbezüglich sinnvoll.

Abstract

Introduction and Aim of Research

Systemic inflammation is evident relating to the pathogenesis of bipolar disorders (BD). This study focuses on the evaluation of the inflammatory parameter neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) as a biological marker in this connection. Major research interest is a possible detection of a significant correlation between different episodes of BD and an elevated NLR. This will be analyzed as a null hypothesis. An additional intention is the investigation of a positive correlation between NLR and the inflammatory parameter C-reactive protein (CRP) that is negated by a second hypothesis.

Methods

The data of 126 patients, being treated at the Psychiatry of the LKH Graz from 2007 to 2014, are analyzed retrospectively. Subgroups are classified due to the present episode: euthymic (EE), depressive (ED), hypomanic (EH), manic (EM) and mixed (EM). An additional group includes all patients showing manic symptoms (MSy). Statistical analysis of the NLR in the different groups was carried out by the help of the t-test. A second approach tries to elucidate a possible association between NLR and the inflammatory marker CRP.

Results

The means of the NLR are increasing according to the order of the defined groups: euthymic, hypomanic, mixed, depressive, manic symptoms, manic (EE: M 1,94; EH: M 2,16; EG: M 2,36; ED: M 2,46; MSy: M 2,58; EM: M 2,82). A highly significant difference between the manic and euthymic group can be detected ($p = 0,007$; EM: M 2,82, SD 1,16; EE: M 1,94; SD 0,75). A significant difference is found between the group with manic symptoms and the euthymic group ($p = 0,042$; MSy: M 2,58, SD 1,26; EE: M 1,94; SD 0,75). There is no significant difference between the other groups. Furthermore a minor positive correlation between the NLR and the CRP ($r = 0,25$; $p = 0,007$) is indicated. This association seems to be strongly developed in the manic group ($r = 0,60$; $p = 0,011$).

Conclusion

Patients with BD have an increased NLR in manic episodes and in episodes with manic symptoms in comparison with euthymic patients. Although there is a lack of statistically significant differences between all other groups, a suspect increase of NLR compared with physiological levels (excluding the euthymic group) is revealed. Because of the minor positive association between NLR and CRP, the second hypothesis is also rejected. Taking all data into consideration, it is possible to draw the final conclusion that NLR might be a helpful biological marker improving the diagnosis of acute bipolar episodes. The explorative character of this study and the limitation of the retrospectively analyzed heterogeneous study population do underline the imperative need for further prospective research in order to obtain further insight into these correlations.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Grundlagen	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Bipolare affektive Störungen	2
1.2.1 Historische Rekonstruktion.....	2
1.2.2 Definition und Klassifikation.....	4
1.2.3 Epidemiologie.....	6
1.2.4 Ätiopathogenese.....	8
1.2.5 Symptomatik.....	11
1.2.6 Diagnostik	14
1.2.7 Differentialdiagnose	16
1.2.8 Verlauf	17
1.2.9 Prognose.....	18
1.2.10 Komorbidität.....	19
1.2.11 Therapie	20
1.3 Inflammation bei bipolarer Störung.....	22
1.4 Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio	29
1.4.1 Definition und Eigenschaften der NLR.....	29
1.4.2 Die NLR in Korrelation zu demografischen Parametern	30
1.4.3 NLR in chronisch-inflammatorischen Prozessen	33
1.5 Forschungsfrage.....	37
1.5.1 Nullhypothese	38
1.5.2 Nebenhypothese.....	38
2 Material und Methoden	39
2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	39
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	39

2.2	Statistische Auswertung.....	40
3	Resultate.....	41
3.1	Klassifikation und Deskription der Studienpopulation	41
3.2	NLR Mittelwerte	41
3.3	Korrelation von NLR und CRP	44
4	Diskussion.....	47
4.1	Beantwortung der Forschungsfrage und	47
4.3	Limitationen.....	50
5	Literaturverzeichnis.....	52
Anhang:	Projektplan	60

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropic Hormone (Adrenocorticotropin)
AD	Alzheimer Disease (Alzheimer-Krankheit)
APA	American Psychiatric Association (Amerikanische Psychiatrische Gesellschaft)
BD	Bipolar Disorder (Bipolare Störung)
BDNF	Brain-Derived Neurotropic Factor (Wachstumsfaktor BDNF)
BDV	Borna Disease Virus (Bornavirus)
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone (Corticoliberin)
CRP	C-Reactive Protein (C-Reaktives Protein)
CU	Colitis Ulcerosa
DEX	Dexamethason
df	Degrees of Freedom (Freiheitsgrade)
DGBS	Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th ed. (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Stö- rungen, 4. Auflage)
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 th ed. (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Stö- rungen, 5. Auflage)
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
FMF	Familial Mediterranean Fever (Familiäres Mittelmeerfieber)
GK	Gesunde Kontrollpersonen
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton-Skala)
HERV	Human Endogenous Retroviruses (Humane Endogene Retroviren)
HERV-W	Human Endogenous Retrovirus Type W (Humanes Endogenes Retrovirus Typ W)
HERV-W ENV	Human Endogenous Retrovirus Type W Envelope Protein (Hüllprotein des Humanen Endogenen Retrovirus Typ W)

HERV-W GAG	Human Endogenous Retrovirus Type W Group-specific Antigen Protein (Gruppenspezifisches Antigen des Humanen Endogenen Retrovirus Typ W)
HERV-W POL	Human Endogenous Retrovirus Type W Polymerase Protein (Polymerase Protein des Humanen Endogenen Retrovirus Typ W)
HLA	Human Leukocyte Antigen (Humanes Leukozytenantigen)
HPA axis	Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)
HPT axis	Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis (Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse)
hsCRP	High-Sensitivity CRP (Hochsensitives CRP)
HSV	Herpes Simplex Virus
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe)
IL	Interleukin
IL1-RA	Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1 Rezeptorantagonist)
M	Mean (Mittelwert)
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein 1 (Monozytenchemotaktisches Protein 1)
MDQ	Mood Disorder Questionnaire
MOODS-SR	Mood Spectrum Self-Report
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Messenger-Ribonukleinsäure)
NF-κB	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells (Transkriptionsfaktor NF-κB)
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NLR	Neutrophil-Lymphocyte Ratio (Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio)
SCN	Suprachiasmatic Nucleus (Nucleus Suprachiasmaticus)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
sIL-2R	Soluble Interleukin-2 Receptor

	(Löslicher Interleukin-2 Rezeptor)
sIL-6R	Soluble Interleukin-6 Receptor (Löslicher Interleukin-6 Rezeptor)
sTNF-R1	Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1 (Löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptor Typ 1)
TNF-α	Tumor Necrosis Factor Alpha (Tumornekrosefaktor Alpha)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
YMRS	Young Mania Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Übersicht des affektiven und schizophrenen Kontinuums (Marneros und Goodwin 2005). **4**
- Abbildung 2:** Kumulative Prävalenz des bipolaren Spektrums. BP-1 = Bipolar Disorder I; MDD = Major Depressive Disorder; Hypom = Hypomania; Dyst = Dystonia; D oder Dep = Depression; BP = Bipolar (Marneros und Goodwin 2005). **8**
- Abbildung 3:** Konzeptualisierung der Bipolaren Störung als immuno-inflammatorische Multisystemerkrankung auf der Basis unterschiedlicher ätiologischer und pathogenetischer Faktoren (Leboyer et al. 2012). **29**
- Abbildung 4:** Verteilung der NLR in den unterschiedlichen Gruppen. Dargestellt als Boxplots (Nielson 2015, eigene Erarbeitung). **42**
- Abbildung 5:** Verteilung der NLR in der Gruppe manische Symptome. Euthyme und depressive Gruppe als Referenz. Dargestellt als Boxplots (Nielson 2015, eigene Erarbeitung). **42**
- Abbildung 6:** Abhängigkeit der inflammatorischen Parameter NLR und CRP in der Gesamtpopulation. Darstellung als Streudiagramm (Nielson 2015, eigene Erarbeitung). **45**
- Abbildung 7:** Abhängigkeit der inflammatorischen Parameter NLR und CRP bei PatientInnen in einer manischen Episode. Darstellung als Streudiagramm (Nielson 2015; eigene Erarbeitung). **45**
- Abbildung 8:** Abhängigkeit der inflammatorischen Parameter NLR und CRP bei PatientInnen mit manischen Symptomen. Darstellung als Streudiagramm (Nielson 2015, eigene Erarbeitung). **46**

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien zur Epidemiologie bipolarer Störungen, Lebenszeitprävalenzen (Assion et al. 2013).	6
Tabelle 2: Lebenszeitprävalenz von Bipolar-Typ-II Erkrankungen (nach Mühlbacher und Egger 2009).	7
Tabelle 3: Typische Symptome depressiver Episoden nach ICD-10 (Dilling et al. 2008).	11
Tabelle 4: Charakteristische Folgekomplikationen manischer Phasen (nach Mühlbacher und Egger 2009).	12
Tabelle 5: Kriterien für manische und hypomanische Episoden nach ICD-10 (nach Hautzinger und Meyer 2011).	13
Tabelle 6: Differentialdiagnosen bipolarer Störungen (nach Assion et al. 2013).	16
Tabelle 7: Durchschnittliche NLR gesunder Probanden nach Alter (Li et al. 2014).	30
Tabelle 8: Durchschnittliche NLR nach BMI-Klassifikation (nach Azab et al. 2014).	32
Tabelle 9: Studienübersicht zur NLR in verschiedenen Erkrankungen gegenüber gesunden Kontrollpersonen (GK) (Nielson 2015, eigene Erarbeitung).	36
Tabelle 10: Eigenschaften der Studienpopulation nach Gruppen (Nielson 2015, eigene Erarbeitung).	41
Tabelle 11: Übersicht der nicht signifikanten Ergebnisse des t-Tests (Nielson 2015, eigene Erarbeitung).	43

1 Grundlagen

1.1 Einleitung

Bipolare Störungen sind häufig auftretende affektive Erkrankungen und manifestieren sich durch pathologische, zyklisch-alternierende Stimmungsauslenkungen in den manischen und depressiven Bereich. Zieht man ein enges Krankheitskonzept heran, so liegt die Lebenszeitprävalenz bei etwa 3 %. Die Erkrankung kann zu enormer Belastung der Betroffenen führen, die mit sozialen Stigmata und Beeinträchtigung der Lebenserwartung und -qualität konfrontiert sind. Insbesondere für das soziale Umfeld aber auch hinsichtlich therapeutischer Unterstützung stellen die Betroffenen mit ihren facettenreichen und diffizilen Symptomen eine besondere Herausforderung dar (Assion et al. 2013; DGBS und DGPPN 2012; Mühlbacher und Egger 2009).

Die Pathogenese bipolarer Störungen ist trotz differenzierter Forschungsansätze bisher nicht geklärt. Wissenschaftlicher Konsens besteht bezüglich einer systemisch-inflammatorischen Beteiligung, die eine Erklärungsbasis für die Exzesskomorbidität und -mortalität bipolarer PatientInnen bildet (Assion et al. 2013; Leboyer et al. 2012). Zudem bestehen deutliche Hinweise, dass die bipolare Störung eine progressive Erkrankung ist und sich von prodromalen Symptomen, über ein initiales Stadium zu einem fortgeschrittenen Stadium mit refraktärer Symptomatik entwickelt (Mühlbacher und Egger 2009; Roda et al. 2014). Die Krankheitsaktivität und -progression kann mittels unterschiedlicher Biomarker evaluiert werden. Daneben stellen Biomarker eine fundamentale Komponente von Stagingmodellen dar, durch welche die Selektion adäquater Therapiemaßnahmen in der klinischen Praxis gewährleistet ist. Eine unverzügliche, spezialisierte und effektive Therapie ist im Hinblick auf die Prävention von Progression und Komplikationen der äußerst individuellen Verläufe bipolarer Erkrankungen von eminenter Bedeutung (Brieger 2014; Roda 2014).

In dieser Studie wird die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) als neuer Biomarker bei PatientInnen mit bipolarer Störung evaluiert. Die NLR ist ein labormedizinischer systemischer Entzündungsparameter, der bei vielen Erkrankungen, die mit chronischer Entzündung assoziiert sind, als diagnostischer und prognostischer Faktor eingesetzt wird. Eine leichte und kostengünstige Verfügbarkeit sowie die

unkomplizierte Berechnung aus dem Differentialblutbild machen die NLR zu einem vielversprechenden Instrument in der klinischen Praxis (Imtiaz et al. 2012; Kuyumcu et al. 2012). Bezüglich der Diagnostik bipolarer Störungen ließe sich die NLR hypothetisch zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und zur Differenzierung unterschiedlicher Episoden oder von Anfangs- und Spätstadien verwenden. Denkbar wäre auch eine prognostische Aussage über die Progression der Erkrankung, das Therapieansprechen oder die Implementierung in Stagingmodelle.

Inwieweit PatientInnen mit einer bipolaren Störung in den verschiedenen Phasen der Erkrankung eine modifizierte NLR aufweisen, ist der zentrale Forschungsgegenstand dieser Diplomarbeit. Zudem wird die Korrelation der NLR mit dem weiteren Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) untersucht. Durch die Evaluation des Biomarkers NLR bei bipolaren Störungen soll ein Grundstein für weitere Forschung und optimierte klinisch-therapeutische Methoden bipolarer Erkrankungen gelegt werden.

1.2 Bipolare affektive Störungen

1.2.1 Historische Rekonstruktion

Einleitend soll ein kurzer medizinhistorischer Einblick in die Genese der Konzeption unipolarer und bipolarer Erkrankungen gegeben werden. Dabei können bereits vor über 2000 Jahren diesbezügliche Ansätze gefunden werden. Während Hippokrates (ca. 460–370 v. Chr.) erstmals die Zustände von Exaltation und Depression systematisch beschrieb, definierte Aretaeus von Kappadokien (exakte Lebensdaten unbekannt: einige Autoren datieren sein Leben auf ~ 30–90 n. Chr., andere auf ~ 50–130 n. Chr.) im ersten Jahrhundert n. Chr. Manie und Melancholie bereits als zwei verschiedene Ausprägungen einer Krankheit. Diese erste Klassifikation war paradigmatisch, da daraus eine Konzeption bipolarer Erkrankungen resultierte, welche die Begriffe Manie und Melancholie qualitativ noch umfassender als in der aktuellen Forschung beschrieb (Angst und Marneros 2001). Insbesondere ab dem 17. Jahrhundert konstatierten verschiedene europäische Psychiater unabhängig voneinander, dass Manie und Melancholie häufig aufeinander folgten. Jedoch erst Jean-Pierre Falret (1794–1870) konkludierte, dass es sich bei dieser Abfolge um eine nosologische Entität handele. Diese signifikante Weiterentwicklung publizierte

er 1851 in einem kurzen Absatz und ließ 1854 ein komplettes Konzept folgen, welches einen „kontinuierlichen Zyklus von Depression, manischer Exaltation und einem unterschiedlich langem freien Intervall“ beschreibt. Er nannte diese Erkrankung «Folie Circulaire» (zirkuläres Irresein) (Falret 1854). Auch Jules Baillarger (1809–1890) veröffentlichte 1854 mit der «Folie à Double Forme» (dual-förmiges Irresein) eine Konzeption der bipolaren Erkrankung, in der er nur direkte Übergänge von Manie und Melancholie zuließ, und freie Intervalle für die Diagnose im Gegensatz zu Falret nicht akzeptierte (Baillarger 1854; Pichot 1995). Entscheidenden Einfluss auf die Genese der Psychiatrie nahm Emil Kraepelin (1856–1926) mit der Klassifikation der endogenen Psychosen in „Dementia Praecox“ und „Manisch-Depressives Irresein“ (Kraepelin 1899a). Er trug damit „Wesentliches zur Bereinigung der begrifflichen Verwirrung in der Zeit vor ihm“ bei (Marneros 2004). Zu einer Regression des Konzeptes der bipolaren Erkrankungen führte die Zusammenfassung aller affektiven Störungen in einer singulären Kategorie des „manisch-depressiven Irreseins“ durch Kraepelin im Jahre 1899 (Kraepelin 1899b). Angst (1999) äußert explizit divergente Ansätze und Defizite in der Stringenz in Kraepelins Konzepten. Kraepelin war Diskussionen diesbezüglich zugewandt, vielmehr hatte es seinen Epigonen dieser Flexibilität gemangelt, was in der Konsequenz zu einer nosologischen Stagnation bipolarer Störungen bis in die 1960er Jahre geführt habe (Angst 2001). Die Vereinigung aller affektiven Erkrankungen durch Kraepelin fand mit Carl Wernicke (1848–1905) und seinen Kollegen Karl Kleist (1879–1960) und Karl Leonhard (1904–1988) eine starke Opposition. Sie vertraten ein Konzept manisch-depressiver Krankheit, welches sich an Falret und Baillarger orientiert und durch alternierendes Auftreten manischer und depressiver Phasen mit intermittierenden freien Intervallen gekennzeichnet ist (Kleist 1953; Leonhard 1957; Wernicke 1906). Das systematische Konzept dieser Schule fand seine Vollendung durch Leonhard, welcher „phasische Psychosen“ in „reine phasige Psychosen“ (Manie oder Depression) und „vielgestaltige phasische Psychosen“ (die manisch-depressive Krankheit und zyklische Psychosen) klassifizierte. Kleist teilte im Kontrast zur Kraepelinschen Krankheitslehre manisch-depressive Erkrankungen in „unipolar“ und „bipolar“ ein. Diese Unterteilung fand seinerzeit wenig Beachtung, stellt heute jedoch ein Hauptdifferenzierungsmerkmal affektiver Störungen dar. Die Rehabilitation des Konzeptes unipolarer und bipolarer Erkrankungen erfolgte erst im Jahre 1966 durch longitudinale Studien von Angst und Perris.

In separaten Studien und individuellen Erkenntnissen konnten beide eine identische Konklusion formulieren: Unipolare und bipolare Erkrankungen bilden trotz ihrer Affinität unterschiedliche Entitäten (Angst 1966; Perris 1966). Es resultierte eine nachhaltige Expansion der Forschungsaktivität im Bereich der bipolaren Störungen bis ins 21. Jahrhundert, die auf ein Kontinuum bipolarer Erkrankungen hinweist, das sich möglicherweise mit dem unipolaren und schizophrenen Erkrankungsspektrum überschneidet (s. Abbildung 1) (Angst 1999; Marneros 1999, 2004; Angst u. Marneros 2001).

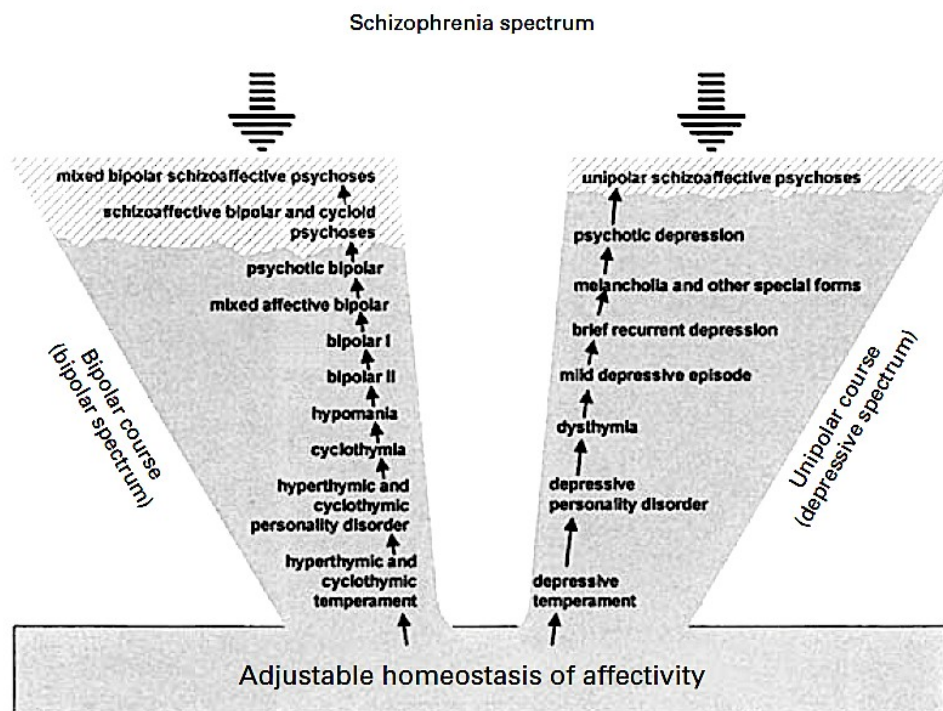


Abbildung 1: Übersicht des affektiven und schizophrenen Kontinuums (Marneros und Goodwin 2005).

1.2.2 Definition und Klassifikation

Die bipolare Störung gehört zu den affektiven Störungen. Affektive Störungen sind eine Gruppe von Krankheiten mit einer pathologisch modifizierten Stimmung (Affektivität) meist symptomatisch als Depression oder seltener als Manie (Möller et al. 2013). Durch die Stimmungsveränderung wird häufig auch das Aktivitätsniveau beeinflusst. Weitere Symptome resultieren daraus oder stehen in direktem kausalem Zusammenhang (Dilling et al. 2008).

Die Klassifikation affektiver Störungen erfolgt angesichts der multifaktoriellen Ursache und Bedingtheit psychischer Erkrankungen nach den Kriterien Schweregrad und Verlauf. Die auf Karl Kleist zurückgehende Unterscheidung von unipolarer Depression und bipolarer affektiver Störung hat sich wissenschaftlich rehabilitiert und generell etabliert (Assion et al. 2013; Möller et al. 2013). Die bipolaren affektiven Störungen sind per definitionem ein partieller Bereich der affektiven Störungen und repräsentieren eine heterogene Gruppe. Im Zentrum der bipolaren Störungen steht die als „klassische Form“ bezeichnete Bipolar-I-Störung, welche durch einen Wechsel von klar abgrenzbaren depressiven und manischen Episoden charakterisiert ist. Davon wird die Bipolar-II-Störung abgegrenzt, welche einen Wechsel von (schwer) depressiven Phasen und hypomanischen Phasen kennzeichnet. Einen über Jahre anhaltenden Wechsel von hypomanischen und subdepressiven Phasen wird als Zykllothymie bezeichnet. Eine diesbezügliche wissenschaftliche Zuordnung erfolgt zumeist in das Spektrum bipolarer Erkrankungen (Mühlbacher und Egger 2009).

Die Diagnose psychiatrischer Erkrankungen erfolgt in Europa üblicherweise nach dem Diagnoseklassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der derzeit zehnten Ausgabe (ICD-10). Daneben existiert das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in der fünfte Auflage (DSM-V) der American Psychiatric Association (APA), welches vor allem in den USA Anwendung findet (APA 2013; WHO 2015). Epidemiologische Studien weisen auf die nosologische Notwendigkeit hin, dass bipolare Erkrankungen in ein bipolares Spektrum differenziert und expandiert werden sollten, wodurch die bisherigen Klassifikationen nach ICD-10 und DSM-IV-TR nicht ausreichen würden. Die im Jahre 2013 erschienene fünfte Auflage des DSM reflektiert diese Entwicklung partiell und erlaubt eine breitere Differenzierung und präzisere Spezifikation bipolarer Störungen (APA 2000, 2013; Angst 2005a, 2005b, 2013; Ghaemi 2013; WHO 2015). Diese epidemiologischen Studien erfassen, dass sich bipolare Störungen in subtilen Ausprägungen manifestieren können, wobei die Übergänge zu den Persönlichkeitsstörungen und Temperamenten fließend sind. Da sich die sehr häufig vorkommenden bipolaren Erkrankungsformen in klinischer Praxis teilweise nur unzureichend in das limitierte Konzept der Diagnosemanuale einordnen lassen, verifiziert sich die Sinnhaftigkeit eines breiteren Konzeptes bipolarer Erkan-

kungen, um suboptimale Versorgungssituationen, die den spezifischen Ausprägungen der bipolaren Störung nicht gerecht werden, zu vermeiden (Assion et al. 2013; Brieger 2014; Möller et al. 2011).

1.2.3 Epidemiologie

Aufgrund einer hohen Dunkelziffer an Erkrankungen und diagnostischer Unschärfbereiche ist die tatsächliche Prävalenz bipolarer Erkrankungen schwer einzuschätzen (Möller et al. 2011). Verschiedene epidemiologische Studien (s. Tabelle 1) detektieren eine mittlere Lebenszeitprävalenz von 1% für eine Bipolar-I-Störung (Mühlbacher und Egger 2009).

Tabelle 1: Studien zur Epidemiologie bipolarer Störungen, Lebenszeitprävalenzen (Assion et al. 2013).

Land	Studie, Autor(en)	Prävalenz	Diagnose-manual	Stichpro-benumfang	F/M	Inzidenz jährlich
USA, ECA	Robins u. Regier 1991	0,9 %	DSM-III, DIS	20291	1,2 : 1	18,1
USA, NCS	Kessler et al. 1994	1,6 %	DSM-III-R, CIDI	8098	0,9 : 1	21
Kanada, Edmonton	Orn et al. 1988	0,6 %	DSM-III, DIS	3258	0,7 : 1	17,1
Puerto Rico	Canino et al. 1987	0,6 %	DSM-III, DIS	1513	0,6 : 1	27,2
Deutschland	Wittchen et al. 1992	0,5 %	DSM-III, DIS	1356		29,0
Taiwan	Hwu et al. 1989	0,3 %	DSM-III, DIS	11004	1 : 1	22,5
Korea	Lee et al. 1990	0,4 %	DSM-III, DIS	5100	0,3	23
Neuseeland	Wells et al. 1989	1,5 %	DSM-III, DIS	1498	0,7	18,2
Niederlande	Ten Have et al. 2002	1,9 %	CIDI	7076	1,4 : 1	

Besondere Schwierigkeiten bestehen bei der exakten Erfassung der Prävalenz von Bipolar-II-Störungen (s. Tabelle 2), da eine sichere retrospektive Diagnose hypomaner Episoden problematisch ist.

Tabelle 2: Lebenszeitprävalenz von Bipolar-Typ-II Erkrankungen (nach Mühlbacher und Egger 2009).

Studie	Autor	Region	Lebenszeitprävalenz (%)
Epidemiological Catchment Area Study	Regie et al. 1984	USA	0,5
National Comorbidity Survey Replication	Kessler et al. 2005	USA	1,1
National Comorbidity Survey Replication	Vernon und Roberts 1982	USA	1,4 – 3,3
Hungary Mental Health Survey	Szadoczky et al. 1998	Ungarn	2,0
Mainzer Studie	Heun und Maier 1993	Deutschland	0,5

Es ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass ein signifikanter Anteil der unipolar depressiv diagnostizierten PatientInnen im späteren Verlauf eine hypomane oder manische Phase durchlebt und deshalb als bipolar reklassifiziert werden muss. Die Lebenszeitprävalenz für Zykllothymie wird in der Literatur mit 1 – 5 % angegeben (Mühlbacher und Egger 2009; Möller et al. 2011).

Jules Angst und Mitarbeiter (2005a) konnten anhand der Daten der Züricher Kohortenstudie zeigen, wie stark die Prävalenz affektiver Störungen in Abhängigkeit der Verwendung der diagnostischen Kriterien des DSM-IV oder ICD-10 beziehungsweise „harter“ und „weicher“ diagnostischer Kriterien für Hypomanie variiert. Abbildung 2 zeigt die kumulative Prävalenz des bipolaren Spektrums einer Kohorte von 4547 Personen, die zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr sechsmal interviewt worden waren.

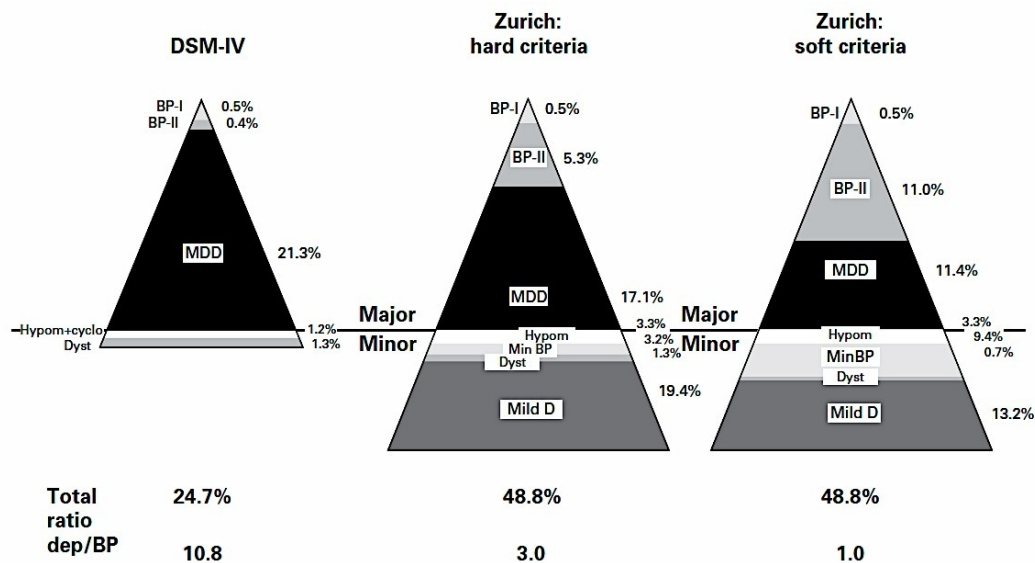


Abbildung 2: Kumulative Prävalenz des bipolaren Spektrums. BP-1 = Bipolar Disorder I; MDD = Major Depressive Disorder; Hypom = Hypomania; Dyst = Dystonia; D oder Dep = Depression; BP = Bipolar (Marneros und Goodwin 2005).

Im Gegensatz zu unipolar depressiven Störungen treten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Häufigkeit bipolarer Störungen auf (Assion et al. 2013). Bipolar-II-Störungen, Rapid Cycling und gemischte Episoden treten bei Frauen häufiger auf.

Während das Ersterkrankungsalter bei zwei Drittel der PatientInnen zwischen 18 und 25 Jahren liegt (Assion et al. 2013; Möller et al. 2011), belegen Baldessarini und Mitarbeiter (2010) in einer sechs Länder übergreifenden Studie mit 1500 PatientInnen, dass das mittlere Erkrankungsalter für Bipolar-I-Störungen bei 24 Jahren und für Bipolar-II-Störungen bei 30 Jahren liegt.

1.2.4 Ätiopathogenese

Trotz zahlreicher Studien mit Fokus auf die pathophysiologischen Mechanismen fehlt bislang eine allgemeingültige Hypothese zur Genese bipolarer Erkrankungen (Assion et al. 2013; Möller et al. 2011). Derzeit wird von einer multifaktoriellen Genese mit genetischen, neurobiologischen und psychosozialen Faktoren ausgegangen. Molekularbiologische und neuroanatomische Befunde untermauern die Hypothese einer überwiegend neurobiologischen Basis der Erkrankung. Im Sinne des Vulnerabilität-Stress-Modells wirken psychosoziale Faktoren krankheitsauslösend und -unterhaltend (Haack et al. 2010).

Eine genetische Prädisposition konnte anhand von Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien belegt werden. Verwandte ersten Grades bipolar erkrankter Personen haben ein ungefähr zehnfach erhöhtes Erkrankungsrisiko gegenüber der allgemeinen Population. Die bipolare Störung hat diesbezüglich polygene Ursachen, und es konnten verschiedene Suszeptibilitätsgene identifiziert werden. Da die gefundenen Genpolymorphismen geringe Effektstärken aufweisen, können diese allein die hohe Heritabilität der Erkrankung jedoch nicht erklären (Haack et al. 2010).

Ein weiterer Aspekt der ursächlichen Entstehung bipolarer Störungen ist eine Modifikation der Neurotransmission. Die seit den 1960er Jahren bestehende Monoamin-Hypothese besagt, dass ein Mangel an Serotonin und Noradrenalin zur Depression und eine Erhöhung dieser Neurotransmitter zur Manie führen können. Einerseits werden bei bipolar depressiven PatientInnen in Serum und Liquor verminderte Konzentrationen der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und deren Metabolite nachgewiesen, andererseits erhöhen nahezu alle verfügbaren Antidepressiva die Konzentration dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt und können manische Symptome auslösen (Assion et al. 2013; Haack et al. 2010). Des Weiteren existieren Hinweise auf eine gesteigerte dopaminerge Signaltransduktion in der Manie, die mit Dopamin-Antagonisten effektiv therapiert werden kann. Bildgebende Verfahren stützen diese Hypothese und zeigen analog eine Reduktion der dopaminergen Funktion bei depressiven PatientInnen. Da das serotonerge und dopaminerge System komplex miteinander verschaltet sind, könnte die Dysregulation des dopaminergen Systems durch Serotonin bedingt sein (Assion et al. 2013).

An der ausgleichenden Funktion und der Verarbeitung von Informationen im zentralen Nervensystem sind intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden beteiligt. Replizierbare Veränderungen finden sich im System der Adenylatcyclase, der G-Proteine, der intrazellulären Kalziumregulation, des Phosphatidylinositols, der Proteinkinase C und der Glykogensynthasekinase. Die Wirkung von "mood stabilizer" (Stimmungsstabilisierer) beruht auf der Beeinflussung der gestörten Signaltransduktion bei bipolaren Störungen (Haack et al. 2010; Mühlbacher und Egger 2009). Wissenschaftlicher Konsenz besteht bezüglich einer Überfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse bei bipolaren PatientInnen, die

mit einer erhöhten Sekretion von Kortisol und des adrenokortikotropen Hormons einhergeht. Da der Rezeptor für das Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) downreguliert ist, reagieren bipolare PatientInnen auf einen kombinierten Dexamethason (DEX)/CRH-Test mit erhöhten Kortisolkonzentrationen anstatt mit einer physiologischen Reduktion des Kortisolanstiegs. Dieser Effekt ist bei bipolarer Depression stärker ausgeprägt als bei unipolarer Depression.

Des Weiteren zeigt die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen (HPT)-Achse Auffälligkeiten bei uni- und bipolaren PatientInnen. Trotz laborchemisch euthyreoter Stoffwechsellage beeinflusst die Gabe von Hochdosis-L-Thyroxin den Verlauf akut depressiver Episoden, schwerer Rapid Cycling Erkrankungen und therapieresistenter bipolarer Störung positiv. Dies hat zur Hypothese einer „zentralen Hypothyreose“ geführt. Der Zusammenhang mit anderen pathogenetischen Faktoren ist noch ungeklärt und bedarf weiterer Forschung (Bauer et al. 2008; Haack et al. 2010).

Bipolare Störungen korrelieren mit Alterationen des Biorhythmus. Die Befunde weisen auf eine Reduktion der zirkadianen Periode hin, die sich in Modifikationen des Schlaf-Wach-Rhythmus, pathologischen endokrinologischen Sekretionsprofilen und veränderter Temperatur- und Herzfrequenzregulation zeigt. Destabilisierende äußere Faktoren auf die zirkadiane Rhythmik beeinflussen den Krankheitsverlauf ungünstig. Hingegen ist eine der langfristig wichtigsten Therapiemaßnahmen eine stabile Lebensführung mit ungestörten Biorhythmen.

Molekularbiologische Studien deuten auf eine Störung in bestimmten CLOCK-Genen, die für Transkriptionsfaktoren codieren. Diese Transkriptionsfaktoren regeln die periodisch schwankende Aktivität des Nucleus suprachiasmaticus (SCN), einem internen Schrittmacher mit einer zirkadianen Rhythmik von ungefähr 24 Stunden. Lithium führt zu einer verminderten Aktivität der Neuronen des SCN und damit zu einer Normalisierung der zirkadianen Rhythmik. Dieser Effekt wird möglicherweise über eine Transkriptionshemmung im SCN vermittelt (Haack et al. 2010; Mühlbacher und Egger 2009).

Neuropathologische Befunde bipolarer PatientInnen zeigen Dysfunktionen des kortiko-limbisch-striatalen Netzwerkes. Häufig sind eine Reduktion der grauen Substanz im präfrontalen Kortex, subkortikale Hyperintensitäten, eine Vergrößerung des dritten und der seitlichen Ventrikel und eine Vergrößerung der Amygdala

mit gesteigerter Aktivität zu konstatieren. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen komorbider Angstsymptomatik bei bipolar depressiven PatientInnen und der Hirnaktivität der Amygdala und des Hippokampus (Haack et al. 2010; Möller et al. 2011).

1.2.5 Symptomatik

Das klinische Bild der bipolaren Störungen ist polymorph. Dies äußert sich durch abgrenzbare depressive, manische, hypomanische oder gemischte Episoden und intermittierenden, häufig vollständig symptomfreien euthymen Episoden (Assion et al. 2013; Mühlbacher und Egger 2009). Im Folgenden werden diese Episoden mit ihren vielgestaltigen Symptomen kurz dargestellt.

1.2.5.1 Depression

Depressive Phasen sind durch parallel auftretende, heterogene Symptome psychischer, physischer und vegetativer Art charakterisiert. Als pathologisch wird dabei erst das Überschreiten eines spezifischen Ausprägungsgrades und eine Konstanz der Symptomatik über mindestens zwei Wochen gewertet. Eine alleinstehende bipolare Depression ist anhand der Symptomatik nicht von einer unipolaren Depression zu unterscheiden (Assion et al. 2013).

Die häufigsten Symptome einer Major Depression werden in Tabelle 3 erfasst.

Tabelle 3: Typische Symptome depressiver Episoden nach ICD-10 (Dilling et al. 2008).

-
- **Gedrückte Stimmung**
 - **Interessenverlust, Freudlosigkeit**
 - **Verminderung des Antriebs, erhöhte Ermüdbarkeit**
 - **Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit**
 - **Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen**
 - **Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit**
 - **Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven**
 - **Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen**
 - **Schlafstörungen**
 - **Verminderter Appetit**
-

1.2.5.2 Manie

Das formale Zeitkriterium für eine manische Episode ist mindestens eine einwöchige Dauer. Die Symptomkonstellationen manischer Episoden inkludieren die Kognitions-, Emotions-, Wahrnehmungs- und Verhaltensebene und äußern sich in gehobener und gereizter Stimmung, übersteigertem Selbstwertgefühl, gesteigerter Betriebsamkeit, Rededrang (Logorrhö), Ideenflucht, vermindertem Schlafbedürfnis, erhöhter Ablenkbarkeit und Aktivitäten mit möglicherweise negativen Konsequenzen.

Da unbehandelte manische Episoden über Wochen und Monate andauern können, treten häufig Komplikationen auf (s. Tabelle 4) (Assion et al. 2013; Mühlbacher und Egger 2009).

Tabelle 4: Charakteristische Folgekomplikationen manischer Phasen (nach Mühlbacher und Egger 2009).

-
- **Verschuldung**
 - **Folgen der sexuellen Enthemmung**
 - **Ungewollte Schwangerschaft**
 - **Sexuell übertragbare Krankheiten**
 - **Gesetzesübertretungen**
 - **Verkehrsdelikte**
 - **Körperverletzungen**
 - **Gefährliche Drohungen**
 - **Soziale Konflikte**
 - **Zerrüttete Partnerschaft und Freundschaften, Trennungen**
 - **Nachbarschaftsstreitigkeiten**
 - **Wohnungs- und Arbeitsplatzverlust**
 - **Scham nach dem Abklingen der Phase und Probleme bei der sozialen Reintegration**
-

1.2.5.3 Hypomanie

Unter Hypomanie wird eine geringer ausgeprägte Form der Manie verstanden. Dabei fehlen psychotische Symptome. Das DSM-IV fordert eine Mindestdauer von vier Tagen, während das ICD-10 lediglich „einige Tage“ als Zeitkriterium vorsieht. Im Gegensatz zur Manie werden berufliche und soziale Funktionen während einer

hypomanischen Episode kaum oder minimal beeinträchtigt. Häufig sind diese Episoden von außerordentlicher Kreativität und Produktivität geprägt, das Schlafbedürfnis ist reduziert, die Arbeitszeit elongiert und das Wohlbefinden gesteigert (As-sion et al. 2013; Mühlbacher und Egger 2009).

Tabelle 5: Kriterien für manische und hypomanische Episoden nach ICD-10 (nach Hautzinger und Meyer 2011).

	Manische Episode	Hypomanische Episode
Stimmung	Situationsinadäquate gehobene Stimmung zwischen sorgloser Heiterkeit und fast unkontrollierbarer Erregung	Abgrenzbare Periode mit deutlich gehobener oder gereizter Stimmung
Dauer	Mindestens eine Woche	Mindestens einige Tage
Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Selbstüberschätzung oder Größenideen • Vermindertes Schlafbedürfnis • Vermehrter Antrieb und Überaktivität • Rededrang • Starke Ablenkbarkeit • Tollkühnes oder leichtsinniges Verhalten, dessen Risiken nicht beachtet werden • Übertriebener Optimismus • Wahrnehmungsstörungen (Farben, Hyperakusis) • Verlust sozialer Hemmungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Selbstüberschätzung • Vermindertes Schlafbedürfnis • Gesteigerter Antrieb bzw. Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit • Gesteigerte Gesprächigkeit • Auffallendes Gefühl von Wohlbefinden und körperlich-seelischer Leistungsfähigkeit • Gesteigerte Geselligkeit • Übermäßige Vertraulichkeit • Gesteigerte Libido • Flegelhaftes Verhalten
Art der psychosozialen Beeinträchtigung	Veränderung in der Lebensführung mit schweren Beeinträchtigungen	Veränderung in der Lebensführung mit leichten Beeinträchtigungen

Ausschlusskriterien	Nicht substanzinduziert oder nicht durch einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor bzw. nicht organisch bedingt	Keine Manie oder Zykllothymie, keine psychotischen Symptome, nicht substanzinduziert oder nicht durch einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor bzw. nicht organisch bedingt
----------------------------	--	---

1.2.5.4 Mischzustände

Mischzustände äußern sich durch eine Koexistenz oder ein rasches Alternieren depressiver und manischer Symptome. Die ICD-10 fordert für die Diagnose einer gemischten affektiven Episode eine Mischung oder einen raschen Wechsel (hypo) manischer und depressiver Symptome über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen. Das DSM-IV definiert als Kriterien für eine gemischte Episode das simultane Auftreten einer manischen Episode als auch einer Major Depression über einen Zeitraum von mindestens einer Woche (Assion et al. 2013; Mühlbacher und Egger 2009).

Eine solitäre gemischte Episode reicht allerdings weder nach ICD-10 noch nach DSM-IV für die Diagnosestellung einer bipolaren Störung aus (Marneros et al. 2004). Azorin und Mitarbeiter (2009) berichten, dass bei einem Drittel aller PatientInnen in einer manischen Episode auch depressive Symptome auftreten. Goldberg und Mitarbeiter (2009) dokumentieren dementsprechend, dass zwei Drittel der PatientInnen in einer bipolar depressiven Episode manische Begleitsymptome haben wie Ablenkbarkeit, Ideenflucht oder Gedankenrasen. Diese Arbeiten zeigen, dass Mischzustände beziehungsweise das Auftreten depressiver Symptome während manischer Episoden und umgekehrt relativ häufig sind.

1.2.6 Diagnostik

Relevante anamnestische und klinische Befunde für die Diagnosestellung ergeben sich aus dem aktuellen psychopathologischen Status, der retrospektiven Anamnese affektiver Episoden, auch durch Angehörige und Freunde, der Familienanamnese und der Anamnese von Suizid(-versuchen) Verwandter. Zusätzlich können

als Screeninginstrument bipolarer Störungen der Mood Disorder Questionnaire (MDQ) oder der Mood Spectrum Self-Report (MOODS-SR) eingesetzt werden.

Bipolare Störungen werden im Durchschnitt erst nach circa sechs Jahren diagnostiziert. Durch die daraus resultierende fehlende oder inadäquate Therapie kann sich der Verlauf der Erkrankung verkomplizieren (Möller et al. 2011; Mühlbacher und Egger 2009).

Die klinische Diagnostik bipolarer Störungen erfolgt mittels der Diagnose- und Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-V. In Europa wird zur Diagnosestellung meist die ICD-10 verwendet. Diese Klassifikationssysteme weisen bezüglich bipolarer Störungen viele Kongruenzen auf, doch divergieren die Strukturen der Klassifikation bipolarer Erkrankungsformen und diagnostischen Kriterien partiell (Assion et al. 2013; Mühlbacher und Egger 2009).

Das DSM-V führt die Bipolar-I-Störung, die Bipolar-II Störung, die Zylothymie, substanz- und medikamenteninduzierte Bipolare Störung, Bipolare Störung aufgrund einer anderen Erkrankung, andere spezifizierte Bipolare Störungen und unspezifizierte Bipolare Störungen als optionale Diagnosen auf (Hales et al. 2014).

Das ICD-10 wählt für alle bipolaren Entitäten den Begriff „bipolare affektive Störung“ und lässt eine nähere Bezeichnung der gegenwärtigen Phase zu. Während das DSM-V den aktuellen Forschungsstand berücksichtigt und damit die Diagnose der Bipolar-II-Störung als eigenständige Entität zulässt, kann nach ICD-10 lediglich eine bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode, bzw. unter „sonstige bipolare Störung- Bipolar II“ diagnostiziert werden. Hypomanische Episoden fordern nach DSM-V ein Zeitkriterium von vier Tagen, das ICD-10 definiert lediglich „einige Tage“.

Ein weiterer Unterschied ist, dass das ICD-10 für das Vorliegen einer bipolaren Störung wenigstens zwei krankheitswertige Episoden voraussetzt, und damit eine solitäre (Hypo-) manie nicht als bipolar klassifiziert wird. Demgegenüber ist das Auftreten einer singulären manischen Episode ausreichend für die Diagnosestellung einer Bipolar-I-Störung nach DSM-V. Des Weiteren wird die Zylothymie nach ICD-10 nicht als bipolar, sondern als „anhaltende affektive Störung“ klassifiziert (Assion et al. 2013; Dilling et al. 2008; Hales et al. 2014).

1.2.7 Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose sollte unter Ausschluss von verschiedenen psychischen und somatischen Erkrankungen oder pharmakologischen Ursachen erfolgen (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Differentialdiagnosen bipolarer Störungen (nach Assion et al. 2013).

Psychische Erkrankungen	Organische Erkrankungen	Pharmakologische Ursachen
Affektive Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Unipolare Depression • Rekurrente, kurzdauernde Depression • Dysthymia • Schizoaffektive Psychosen 	Neurologische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsie • Neurolues • Encephalomyelitis disseminata • Frontalhirntumoren • Morbus Pick 	Medikamente <ul style="list-style-type: none"> • Antidepressiva • Antihypertensiva (ACE-Hemmer) • Antiparkinsonmedikamente (L-Dopa, Bromocriptin, Amantadin) • Hormonpräparate (Kortison, ACTH)
Andere psychische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Schizophrene Psychose • Persönlichkeitsstörungen • ADHS • Missbrauch/ Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, einschließlich Alkohol 	Internistische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyreose • Cortisolismus 	Psychostimulantien <ul style="list-style-type: none"> • Amphetamine, Kokain, Ecstasy

Eine besondere Schwierigkeit liegt in der evaluativen Abgrenzung schizoaffektiver Psychosen, da bis zu 20% der PatientInnen in einer manischen Episode Schneider-Symptome 1. Ranges zeigen. Bipolare Störungen und schizoaffektive Psycho-

sen weisen Kongruenzen in neurobiologischen Prozessen auf, so dass einige Autoren für ein Übergangsspektrum zwischen bipolaren und schizophrenen Erkrankungen plädieren. Eine explizite Klassifikation schizoaffektiver Erkrankungen in das bipolare Spektrum ist nach wie vor umstritten (Assion et al. 2013; Möller et al. 2011).

1.2.8 Verlauf

Bipolare Störungen sind periodisch rezidivierend verlaufende Erkrankungen, die überwiegend in der Adoleszenz beginnen. Die Krankheitsverläufe bipolarer Störungen unterliegen einer hohen Variabilität (Möller et al. 2011). Ungünstige Prädiktoren sind im Allgemeinen ein früher Krankheitsbeginn, das Auftreten gemischter Episoden, eine hohe Episodenfrequenz und eine positive Familienanamnese. Hinsichtlich der Komorbidität indizieren Substanzmissbrauch und -abhängigkeit sowie Angsterkrankungen einen ungünstigen Verlauf. Eine therapeutische Non-Compliance und ein niedriges sozioökonomisches Niveau haben additive negative Effekte auf den Krankheitsverlauf (Assion et al. 2013).

Häufig beginnt die Erkrankung mit einer depressiven Episode. Charakteristisch für manische Episoden ist ein relativ plötzlicher Beginn. Manische und depressive Episoden dauern im Schnitt vier bis fünf Monate. Depressive Phasen treten bei Frauen häufiger auf und haben eine längere Dauer als bei Männern (Möller et al. 2011). Ein stereotypes Episodenmuster mit der Abfolge Manie – Depression beziehungsweise Depression – Manie ist oftmals identifizierbar. Ersteres Verlaufsmuster hat seine prognostische Bedeutung in einem positiveren Ansprechen auf eine Lithiumtherapie. Hingegen hat sich die Abfolge Depression – Hypomanie bei PatientInnen mit Bipolar-II-Störung als ungünstig bezüglich Schweregrad und Dauer der depressiven Symptomatik und Therapieerfolg erwiesen (Assion et al. 2013). Prospektive Studien haben gezeigt, dass PatientInnen mit Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung nur etwa die Hälfte der Katanamnesezeit symptomfrei waren (Möller et al. 2011). Gemischte Episoden existieren in signifikanter Weise über eine längere Dauer bis zur Remission als rein manische Episoden. Komplikationen entstehen bei gemischten Episoden primär durch komorbiden Substanzmissbrauch und eine erhöhte Rate von Suiziden, da Missstimmung und Antriebssteigerung simultan vorliegen (Assion et al. 2013).

Rapid Cycling stellt ein spezifisches Verlaufsmuster mit mindestens vier affektiven Episoden in einem Zeitraum von einem Jahr dar. Bis zu 20% der PatientInnen leiden an diesem Verlauf, der mit einem erhöhten Suizidrisiko einhergeht. Dabei kann Rapid Cycling vom Krankheitsbeginn an vorliegen oder sich erst später entwickeln. Prädiktoren für ein Rapid Cycling sind weibliches Geschlecht, Bipolar-II-Störung und Schilddrüsenunterfunktion. Auch eine Therapie mit trizyklischen Antidepressiva kann ein Rapid Cycling induzieren. Treten Phasenwechsel innerhalb von Wochen oder Tagen auf, wird dies als Ultra Rapid Cycling bezeichnet (Assion et al. 2013; Möller et al. 2011).

1.2.9 Prognose

Die Prognose bipolar erkrankter PatientInnen hängt primär von einer frühen, korrekten Diagnose ab, da sich eine adäquate und effektive Therapie positiv auf den Verlauf der Erkrankung auswirkt. Verschiedene Studien weisen auf eine erhebliche Verzögerung der korrekten Diagnose bipolarer PatientInnen hin. Diese werden oftmals in den ersten Jahren der Erkrankung überhaupt nicht oder falsch als unipolar depressiv therapiert. In den Jahren des Diagnoseverzugs verschlechtert sich die Prognose dieser PatientInnen hinsichtlich des Suizidrisikos und der sozialen Folgen der Erkrankung signifikant (Assion et al. 2013; Möller et al. 2011).

Ghaemi et al. (2000) konstatieren, dass von der ersten Inanspruchnahme professioneller Hilfe bis zur korrekten Diagnose einer bipolaren Erkrankung durchschnittlich 8,9 Jahre vergehen. PatientInnen mit Bipolar-I-Störung werden nach durchschnittlich 5,9 Jahren erkannt, PatientInnen mit Bipolar-II-Störung erst nach 11,6 Jahren. Vergleichsweise werden PatientInnen mit unipolarer Depression bereits nach 3,3 Jahren richtig diagnostiziert. Weitere Studien bestätigen den erheblichen Diagnoseverzug bei PatientInnen mit bipolarer Störung (Assion et al. 2013).

Die Gesamtmortalität im bipolaren PatientInnenkollektiv ist 2,6 mal höher als in der Normalbevölkerung. Die Exzessmortalität steht vor allem mit kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen und Suizidalität in direktem kausalen Zusammenhang. Es wird vermutet, dass 25 – 60 % der bipolaren PatientInnen im Verlauf ihres Lebens mindestens einen Suizidversuch unternehmen, das Suizidrisiko wird häufig mit 15 % angegeben. Auffällig ist eine erhöhte Suizidalität zu Beginn der Erkrankung. Weitere relevante Risikofaktoren sind Hoffnungslosigkeit, Alkohola-

busus, Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen und sexueller Missbrauch (Assion et al. 2013; Möller et al. 2011).

Das psychosoziale Funktionsniveau ist bei bis zu 60 % der bipolaren PatientInnen wesentlich eingeschränkt. Ein Drittel der PatientInnen leiden auch in euthymen Episoden unter Beeinträchtigungen in beruflicher Hinsicht, lediglich ein weiteres Drittel findet wieder zur prämorbidem sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit zurück. Im Vergleich zu unipolar depressiven PatientInnen sind PatientInnen mit bipolarer Störung mit erhöhter Häufigkeit arbeitsunfähig und funktionell stärker beeinträchtigt (Assion et al. 2013; Möller et al. 2011).

Das soziale Stigma einer bipolaren Störung betrifft viele zentrale Lebensbereiche wie Arbeitsplatz, Partnerschaft und generell soziale Beziehungen. Viele bipolare PatientInnen fühlen sich aufgrund ihrer Erkrankung diskriminiert (Mühlbacher und Egger 2009). Resümierend sind nach Möller et al. (2011) ungünstige Prädiktoren ein früher Krankheitsbeginn, eine hohe Frequenz der Episoden, das Auftreten gemischter Episoden, eine positive Familienanamnese, komorbide Abhängigkeitserkrankungen, Angststörungen und ein niedriges sozioökonomisches Niveau. Als stabilisierende Faktoren gelten hingegen eine gute berufliche Integration und ein hohes prämorbidem soziales und funktionelles Niveau (Assion et al. 2013; Möller et al. 2011).

1.2.10 Komorbidität

Generell treten Komorbiditäten bei bipolaren PatientInnen vergleichsweise häufig auf. Insbesondere komorbide psychiatrische Erkrankungen werden bei PatientInnen mit bipolarer Störung diagnostiziert. Im Vergleich von Bipolar-I- und Bipolar-II PatientInnen ist die Lebenszeitprävalenz von Angsterkrankungen 86 % zu 89 %, von Substanzmissbrauch und -abhängigkeit 60 % zu 40 %. Impulskontrollstörungen treten bei bipolaren PatientInnen über die Lebenszeit bei circa 70 % auf, ADHS bei ungefähr 40 %, Essstörungen bei 33 % und Persönlichkeitsstörungen bei circa 30 %. Komorbide Angststörungen, Substanzmissbrauch oder Essstörungen und die bipolare Störung können sich im Verlauf wechselseitig beeinflussen (DGBS und DGPPN 2012).

Auch komorbide somatische Erkrankungen werden bei PatientInnen mit bipolarer Störung gehäuft diagnostiziert. Diese wirken sich negativ auf den Verlauf der bipo-

laren Störung aus (Thompson et al. 2006). Die gesteigerte Mortalität ist neben dem Suizid vor allem auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen, bedingt durch das vermehrte Auftreten von Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und Hypertonie (Möller et al. 2011).

Psychische und somatische Komorbiditäten sollten bei der Erstuntersuchung und im Verlauf der bipolaren Erkrankung sorgfältig diagnostiziert werden. Sie können die Prognose äußerst ungünstig beeinflussen und negative Effekte auf das Therapieansprechen haben (DGBS und DGPPN 2012; Möller et al. 2011; Mühlbacher und Egger 2009).

1.2.11 Therapie

Die Therapie der bipolaren Störung ist durch das aktuelle Krankheitsstadium determiniert. Grundsätzlich wird die Therapie in der Akutphase von der Erhaltungstherapie in der Stabilisierungsphase und der daran anschließenden Rezidivprophylaxe unterschieden (Möller et al. 2011). Die Pharmakotherapie der bipolaren Störung wird vor allem mit Stimmungsstabilisierern (Mood Stabilizer) durchgeführt. Diese umfassen eine heterogene Gruppe von Psychopharmaka, die eine phasenprophylaktische Wirkung zeigen. Im Wesentlichen werden Substanzen und Substanzgruppen wie Lithium, Antikonvulsiva und atypische Antipsychotika eingesetzt (Mühlbacher und Egger 2009).

Die Therapie der Manie kann durch inhärente Symptome kompliziert sein. Den PatientInnen fehlt in der Regel das Krankheitsgefühl, und sie sind schwer von einer Psychopharmakotherapie zu überzeugen, die mit Nebenwirkungen und Einschränkungen wie stationärer Aufenthalt oder Krankschreibung verbunden ist (Tölle und Windgassen 2012). Zur medikamentösen Therapie eignen sich Antipsychotika, Stimmungsstabilisierer und Benzodiazepine. Das Ansprechen der PatientInnen auf Antipsychotika oder Stimmungsstabilisierer ist mit 40 – 60% etwa äquivalent (Möller et al. 2011). Das Mittel der ersten Wahl ist Lithium. Bei stark erregten PatientInnen empfiehlt es sich, mit Neuroleptika zu beginnen und später auf Lithium zu wechseln. Alternativ kommen Carbamazepin und Valproat zum Einsatz (Tölle und Windgassen 2012).

Eine akute bipolare Depression wird in der Regel mit einer Kombination aus Antidepressiva und Stimmungsstabilisierern therapiert. Die singuläre Therapie mit einem Antidepressivum birgt das Risiko des Übergangs in eine manische oder gemischte Episode und kann einen Rapid Cycling Verlauf induzieren (Switch-Risiko) (Cutler 2014). Lithium und Antikonvulsiva lösen hingegen keinen Switch aus, da sie aber weniger effektiv in der Behandlung der bipolaren Depression sind, werden sie normalerweise mit einem Antidepressivum kombiniert. Das Switch-Risiko ist durch die Kombinationstherapie stark reduziert (Cutler et al. 2014; Möller et al. 2011).

Nach der pharmakologischen Akuttherapie erfolgt zunächst eine Stabilisierungsphase, in der die volle Dosierung über 6 – 12 Monate beibehalten wird (Möller et al. 2011).

Nach einer manischen Phase oder dem Auftreten von insgesamt zwei Phasen besteht in der Regel die Indikation zu einer lebenslangen Rezidivprophylaxe. In individuellen Fällen kann nach der ersten manischen Phase die Medikation unter engmaschiger Rezidivkontrolle ausgeschlichen werden. Dies gilt insbesondere für PatientInnen mit negativer Familienanamnese und günstigem Verlauf (Cutler et al. 2014). Die Phasenprophylaxe zeigt Wirksamkeit gegen manische und depressive Episoden. Lithium war über viele Jahrzehnte das Mittel der Wahl. Mittlerweile existiert eine differenziertere Therapie durch den Einsatz von Carbamazepin, Valproat und einigen atypischen Antipsychotika, die auch zur Kombinationstherapie geeignet sind. Approximativ jeweils ein Drittel der PatientInnen mit einer Rezidivprophylaxe haben entweder keine weiteren Phasen und sind nahezu symptomfrei oder haben weniger respektive abgeschwächte Phasen oder haben weiterhin häufige und schwere Phasen. Prädiktiv für ein unzureichendes Therapieansprechen sind das Auftreten gemischter Phasen, ein Rapid Cycling Verlauf oder zahlreiche Episoden in der Vergangenheit (Cutler et al. 2014).

Aufgrund der Heterogenität der Verläufe bipolarer Störungen und des Ansprechens auf vorangegangene Psychopharmakotherapie richtet sich die Therapiewahl nach individueller Vorgeschichte und Vorbehandlung, der Symptomatik und dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen und Begleiteffekte (Möller et al. 2011; Tölle und Windgassen 2012).

Neben der Pharmakotherapie kommen Behandlungsverfahren wie Psychotherapie, Psychoedukation, somatische Therapieverfahren, Ergo- und Kunsttherapie

und Selbstmanagement und –hilfegruppen zum Einsatz (DGBS und DGPPN 2012). Eine Therapiealternative bei schweren Verläufen manischer oder depressiver Phasen ist die Elektrokonvulsionstherapie (EKT). Es werden Responderaten von bis zu 80 % angegeben (Möller et al. 2011).

1.3 Inflammation bei bipolarer Störung

Diverse aktuelle Studien weisen darauf hin, dass die bipolare Störung eine systemische Erkrankung ist, die mit einer immuno-inflammatorischen Dysregulation korreliert. Ätiologische Faktoren wie chronobiologische Pathologien, psychosozialer Stress, autoimmune Reaktionen oder humane endogene Retroviren (HERV) können unterschiedliche biochemische Alterationen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem verursachen (Leboyer et al. 2012; Munkholm et al. 2013). Diese chronischen, immunologischen und inflammatorischen Prozesse sind vermutlich Ausdruck einer Multisystemerkrankung (s. Abbildung 3). Da die häufigsten somatischen Komorbiditäten der bipolaren Störung, wie kardiovaskuläre Erkrankungen und das metabolische Syndrom, mit proinflammatorischen Prozessen assoziiert sind, bestehen möglicherweise gemeinsame pathophysiologische Mechanismen (Hamdani et al. 2012; Leboyer et al. 2012). In diesem Kontext propagieren Leboyer et al. (2012) eine Rekonzeptualisierung psychischer Erkrankungen, insbesondere aber der bipolaren Störungen, als “disorders of the brain and the body”. So könnten durch die Exploration immuno-inflammatorischer Pathomechanismen neue Biomarker entdeckt werden, die schließlich der Prävention, Diagnostik und der individuellen Therapie dienlich sein könnten (Leboyer et al. 2012).

An der Universität Paris entstanden in einer Forschungsgruppe um Marion Leboyer unter anderem zwei systematische Übersichtsarbeiten, die sich mit der bipolaren Störung als Multisystemerkrankung beschäftigen. Im Review “Can Bipolar Disorder be viewed as a Multi-System Inflammatory Disease?” kommen Leboyer et al. (2012) zur Konklusion, dass die Kumulation von Komorbiditäten bei bipolaren PatientInnen Ausdruck einer Multisystemerkrankung mit einer gemeinsamen inflammatorischen Ätiologie sei.

Im Hinblick auf den chronisch-progressiven multisystemischen Verlauf der bipolaren Störung (Leboyer et al. 2010) untersuchten Hamdani et al. (2012) die Rolle

immuno-inflammatorischer Prozesse bei der Genese dieser Erkrankung und thematisieren mögliche Pathomechanismen, pro-inflammatorische Marker und genetische Prädisposition. Die Autoren fanden diverse Studien über periphere und zentrale chronische Inflammation, die sich insbesondere während manischen und depressiven Episoden durch erhöhte Level verschiedener Zytokine, des Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) dokumentieren lässt. Es gibt Nachweise für erhöhte oxidative und nitrosative Stresslevel bei bipolaren PatientInnen und reduzierte Konzentrationen des Brain-Derived-Neurotropic-Factor (BDNF) (Hamdani et al. 2012; Leboyer et al. 2012).

Die Lebensdauer der Neurone und die Neuroplastizität sind bei bipolaren PatientInnen modifiziert, vermutlich durch den Einfluss der Zytokine auf den Stoffwechsel von Neurotransmittern, Hormonen und Neurotropinen. Hamdani et al. (2012) zeigen anhand verschiedener Forschungsarbeiten auf, dass vor allem während manischen und depressiven Episoden die Zytokinprofile proinflammatorisch verändert sind, während diese Veränderungen in euthymen Phasen weitgehend fehlen. Konsistent wurde ein erhöhtes Level Interleukin (IL)-6 bei bipolaren PatientInnen nachgewiesen, welches B- und T-Lymphozyten stimuliert und die Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie CRP in der Leber anregt.

Die erhöhten Level Interleukine, Chemokine und zellulärer Adhäsionsmoleküle bei bipolar depressiven PatientInnen führen zu einem gesteigerten Metabolismus von Neurotransmittern und können eine Dysregulation der HPA-Achse verursachen. In der Folge kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Kortikosteroiden (Hamdani et al. 2012).

Die Veränderungen inflammatorischer Zytokine bei bipolaren PatientInnen sind hinreichend belegt. Eine systemische Übersichtsarbeit von Goldstein et al. (2009) und zwei umfassende Meta-Analysen von Modabbernia et al. (2013) und Munkholm et al. (2013) detektieren eine signifikante Steigerung anti-inflammatorischer und pro-inflammatorischer Zytokine und deren Rezeptoren in den verschiedenen Phasen der bipolaren Störung.

Eine aktuelle Metaanalyse von Modabbernia et al. (2013) resümiert und evaluiert die Ergebnisse von 30 Studien, welche die Zytokinkonzentrationen von insgesamt 2599 Partizipierenden davon 1351 bipolare PatientInnen und 1248 gesunde Kontrollen verglichen. Die Resultate zeigen signifikant erhöhte Werte des IL-4, IL-6, IL-10, des löslichen Interleukin-2 Rezeptors (sIL-2R), sIL-6R, des TNF- α , des lösli-

chen TNF-Rezeptors Typ 1 (sTNF-R1) und des IL-1 Rezeptorantagonisten (IL1-RA) bei PatientInnen mit bipolarer Störung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation.

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 13 Studien mit 556 bipolaren PatientInnen und 767 gesunden Kontrollpersonen ermitteln Munkholm et al. (2013) gesteigerte Zytokinlevel in PatientInnen mit bipolarer Störung. Befinden sich die PatientInnen in einer manischer Phase sind TNF- α , sTNF-R1 und sIL-2R gegenüber gesunden Kontrollprobanden erhöht, TNF- α und sTNF-R1 sind gegenüber euthymen PatientInnen erhöht. In euthymen PatientInnen ist sTNF-R1 gegenüber gesunden Kontrollwerten gesteigert.

Eine neuere, groß angelegte Studie von Bai et al. (2014) zeigt einen signifikanten Anstieg inflammatorischer Zytokine in allen Phasen der bipolaren Störung. Diese Alterationen können für sIL-2R und sIL-6R, sTNF-R1 und das monozytenchemotaktische Protein 1 (MCP-1) detektiert werden.

Tsai et al. (2001, 2012, 2014) untermauern diese Ergebnisse für erhöhte sIL-2R und sTNF-R1 Werte in allen Phasen der bipolaren Störung versus Daten gesunder Kontrollpersonen. Jedoch ist die 12,5 prozentige Erhöhung des sTNF-R1 in manischen PatientInnen versus gesunden Kontrollen nicht signifikant (Tsai et al. 2012). Inkonsistent mit dem Ergebnis von Bai et al. (2014) kann weder in manischen noch in depressiven Phasen ein erhöhter sIL-6R Wert nachgewiesen werden (Tsai et al. 2001, 2014).

Einzelne Zytokine zeigen eine positive Korrelation mit dem Schweregrad manischer Phasen, gemessen mittels der Young Mania Rating Scale (YMRS). Brietzke et al. (2009) finden diese bei IL-2 und IL-6, Tsai et al. (2001) bei sIL-2R. In der anschließenden Remission sind die sIL-2R Plasmawerte signifikant niedriger. Eine positive Korrelation zum Schweregrad depressiver Symptome, gemessen mittels der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) findet sich für IL-6 (Brietzke et al. 2009).

Eine der ersten Studien, die das CRP im Serum in allen Phasen der bipolaren Störung im Vergleich zu den Werten gesunder Kontrollpersonen untersucht, ist von Cunha et al. (2008) durchgeführt worden. Sie untersucht das Serum-CRP-Level im Niedrigbereich mit Hilfe des high-sensitivity CRP assay (hsCRP) und ermittelt signifikant erhöhte hsCRP-Werte in manischen PatientInnen im Vergleich zu depres-

siven und euthymen PatientInnen und gesunden Kontrollen. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede im hsCRP Level zwischen depressiven und euthymen PatientInnen und gesunden Kontrollprobanden. Es wird keine Korrelation zu manischen Symptomen, ermittelt anhand der YMRS, oder depressiven Symptomen, ermittelt anhand der HDRS, gemessen. Daraus folgern Cunha et al. (2008) explizit, dass besonders in manischen Phasen inflammatorische Prozesse involviert sind.

Bai et al. (2014) dokumentieren gestiegene CRP-Werte in allen Phasen der bipolaren Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die höchsten Werte existieren bei PatientInnen in einer manischen oder hypomanischen Phase und bei PatientInnen mit Bipolar-I-Störung im Vergleich zu PatientInnen mit Bipolar-II-Störung. Weiterhin zeigt sich eine positive Korrelation zu manischen Symptomen und der YMRS. Zusätzlich kann eine negative Korrelation zu depressiven Symptomen und der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) veranschaulicht werden.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass bipolare PatientInnen ausgeprägte Alterationen der Plasmawerte pro-inflammatorischer Zytokine und des CRP haben, auch wenn nicht alle bisherigen Resultate konsistent reproduziert werden konnten, welches einige divergente Daten zeigen.

Pathophysiologische Charakteristika für neurodegenerative Erkrankungen sind häufig erhöhte Prostaglandin- und Stickstoffmonoxid-Level, die als Marker für oxidativen Stress gelten. Gesteigerte Stickstoffmonoxid-Level können auch bei bipolaren PatientInnen nachgewiesen werden.

Die bipolare Störung ist eine progressive Erkrankung mit zunehmender Hirnatrophie und daraus resultierenden kognitiven Dysfunktionen. Diese könnte durch eine kumulative Schädigung, verursacht durch akute Episoden, von der Prodromalsymptomatik sukzessive zu schweren hirnorganischen Schäden und refraktärer Symptomatik führen. Anhand der Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-10 können frühe Stadien der bipolaren Störung von fortgeschrittenen Stadien differenziert werden (Hamdani et al. 2012).

Leboyer et al. (2012) zeigen, welche potenziellen pathogenetischen Prozesse der bipolaren Störung mit Inflammation einhergehen können und somit die häufig existierenden Komorbiditäten erklären würden.

Abnormalitäten des zirkadianen Rhythmus und verkürzte Schlafperioden sind charakteristisch für bipolare PatientInnen. Diese treten auch bei PatientInnen mit Adipositas, metabolischem Syndrom, Diabetes und Atherosklerose auf. Andauernder Schlafmangel wirkt immunsuppressiv und führt zu erhöhten Werten von Leukozyten, neutrophilen Granulozyten, Zytokinen und CRP. Die supprimierte Immunsituation und der inflammatorische Metabolismus bilden eine gemeinsame Basis für kardio-vaskuläre Erkrankungen und die bipolare Störung (Leboyer et al. 2012).

Psychosozialer Stress scheint eine Entzündungsreaktion im Gehirn auszulösen und steht im Zusammenhang mit der Rekurrenz von bipolaren Episoden. Die periphere und zentrale Entzündungskaskade wird über das autonome Nervensystem reguliert. Durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems erfolgt die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin. Vermittelt durch die Adrenozeptoren der Immunzellen wird der nuclear factor of activated B-cells (NF- κ B)-Signalweg in Gang gesetzt, und es folgt die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Periphere Zytokine, Glukokortikoide und Immunzellen sind in der Lage, über multiple Mechanismen die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und eine zentrale chronische Neuroinflammation zu induzieren. Auch über diesen pathogenetischen Weg lässt sich ein Zusammenhang mit kardio-vaskulären Erkrankungen ableiten (Leboyer et al. 2012).

Es gibt ebenfalls Hinweise auf eine Verbindung zwischen Autoimmunerkrankheiten und der bipolaren Störung. So kann eine Neigung zur Entwicklung organspezifischer Antikörper mit einhergehender Organschädigung beobachtet werden. Auch Verwandte bipolar Erkrankter haben ein gesteigertes Risiko, an Autoimmunerkrankungen wie Thyreotoxikose, Multiple Sklerose, Colitis ulcerosa, Psoriasis und rheumatoider Arthritis zu erkranken. Bei PatientInnen mit affektiven Störungen werden vermehrt erhöhte Werte von Schilddrüsenantikörpern gefunden. Zudem finden sich bei bipolaren PatientInnen eine gesteigerte Antikörperkonzentration gegen Gliadin (Glykoprotein des Glutens) und Casein (Phosphoprotein der Kuhmilch). Möglicherweise geht das Vorliegen von Autoantikörpern der bipolaren Stö-

rung voraus. Inwiefern diese gastro-intestinalen Prozesse, epitheliale Permeabilität und Immunüberaktivität eine Rolle in der Genese bipolarer Störungen spielen, ist bislang ungeklärt (Hamdani et al. 2012; Leboyer et al. 2012).

Eine weitere Hypothese bezieht sich auf humane endogene Retroviren (HERV). Mit einem ungefähren Anteil von 8 % sind diese natürlicher Bestandteil der menschlichen DNA. Über die Keimzellen können HERVs an die Nachkommen weitergegeben werden. Die HERV Typ W Familie (HERV-W) codiert für die Proteine HERV-W GAG, HERV-W POL und HERV-W ENV. Normalerweise ist die HERV-W DNA epigenetisch inaktiviert. Jedoch kann bei PatientInnen mit bipolarer Störung eine gesteigerte Transkription des HERV-W ENV Proteins nachgewiesen werden. Zudem findet sich in post-mortem Gehirnen bipolarer PatientInnen eine Überexpression der RNA der HERV-W Familie. Auch bei PatientInnen mit Schizophrenie, die viele pathogenetische Kongruenzen mit der bipolaren Störung aufweist, existiert eine Korrelation zwischen CRP und einer HERV-W ENV / HERV-W GAG Antigenämie. Hamdani et al. (2012) vertreten die Hypothese, dass eine Dysregulation der HERV-W ENV Transkription vorliege. Diese kann bereits im Embryo durch eine Influenzainfektion der Mutter oder auch im späteren Leben durch eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus oder Herpes-simplex-Viren (HSV) induziert werden und führt zu einer Antigenämie des HERV-W ENV Proteins. Die Assoziation der Infektion mit dem HSV Typ 1 und kognitiven Defiziten bei bipolaren PatientInnen konnte bereits nachgewiesen werden.

Eine HERV-W ENV Antigenämie wirkt neurotoxisch, kann neuronale Exzitotoxizität induzieren und bedingt einen chronisch-inflammatorischen Status, der sich in erhöhten CRP-Werten widerspiegelt. Dies könnte die Ursache für neuronale Schäden und kognitive Beeinträchtigungen bilden (Altamura et al. 2014; Hamdani et al. 2012; Leboyer et al. 2012; Perron et al. 2012).

Anhand epidemiologischer Studien kann nachgewiesen werden, dass der Anteil von bipolaren PatientInnen, die im Winter und Frühjahr geboren wurden, um 5 – 8% größer ist als bei der Kontrollgruppe. Bei manischen PatientInnen erreicht der Geburtenüberschuss sogar 14 %. Eine potenzielle Erklärung, die aus diesem saisonalen Risikofaktor für bipolare Störung resultiert, ist die saisonale Variation von neurotrophen Krankheitserregern. Diese können sowohl direkt neurotoxische Wirkungen entfalten als auch an der Reaktivierung von Retroviren partizipiert sein. Ein kausaler Zusammenhag zwischen Influenzainfektionen in der Schwanger-

schaft und einem erhöhten Risiko der Nachkommen für Schizophrenie und bipolare Störung gilt als gesichert (Hamdani et al. 2012)

Einige Studien deuten auf eine Partizipation des Bornavirus (BDV) an der Genese affektiver Störungen hin. Dieses Virus ist ein Zoopathogen und induziert eine immunologische Erkrankung des zentrale Nervensystem (ZNS) verschiedener Vertebraten. Auch Menschen können sich mit dem BDV infizieren, der Infektionsweg ist bislang ungeklärt. Zwei Studien belegen gesteigerte Level von Antikörpern gegen das BDV bei PatientInnen mit Schizophrenie und bei PatientInnen mit unipolarer und bipolarer Depression. Die Autoren konkludieren, das BDV könne chronische Inflammation und immunopathologische Reaktionen induzieren, welche sich in Alterationen der Zytokinlevel manifestieren und schließlich zu Schäden des ZNS führen (Ferszt et al. 1999; Hamdani et al. 2012; Terayama et al. 2003).

Dass eine Virusinfektion die alleinige Ursache für eine bipolare Störung ist, ist nach dem derzeitigen Forschungsstand eher unwahrscheinlich. Dennoch könnte durch eine Virusinfektion eine Dysregulation des Immunsystems induziert werden, die auf der Basis von genetischen Faktoren und in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren zur Genese einer bipolaren Störung beiträgt (Hamdani et al. 2012).

Genpolymorphismen, die für spezifische Zytokine wie TNF- α und IL-6 codieren, können eine Komponente der Pathogenese bipolarer Störungen darstellen. Beispielsweise wird ein bestimmtes Allel des TNF- α Gens bei der Bipolar-II-Störung häufiger gefunden, ein Allel des IL-6 Gens ist assoziiert mit einem frühen Krankheitsbeginn sowohl der Bipolar-I-Störung als auch der Bipolar-II-Störung. Das TNF- α Gen ist dabei ein Suszeptibilitätsgen für Schizophrenie und bipolare Störung. Ein bestimmter Genpolymorphismus bipolarer PatientInnen, der mit Defiziten der Substantia grisea einhergeht, kann im IL-1 β Rezeptor Gen identifiziert werden. Es kann auch nachgewiesen werden, dass die Monozyten bipolarer PatientInnen und deren Kindern eine Überexpression der mRNA von Genen aufweisen, die an inflammatorischen Prozessen partizipieren. Diese Veränderungen finden sich bei bipolaren PatientInnen in akuten Episoden, nicht aber in euthymen Episoden. Der Wirkmechanismus von Lithium scheint eine Downregulation der Expression der meisten inflammatorischen Gene zu bewirken (Hamdani et al. 2012).

Der derzeitige Forschungsstand verifiziert, dass bipolare Störungen mit chronischer systemischer Entzündung einhergehen, und sich daraus die Exzess-Komorbidität erklären lässt. Es ist von besonderer Relevanz, psychische Erkrankungen, insbesondere die bipolare Störung, als “disorders of the brain and the body“ zu rekonzeptualisieren (s. Abbildung 3) (Leboyer et al. 2012). Daraus ergibt sich die Konsequenz eines frühzeitigen Screenings von Komorbiditäten, um eine adäquate Therapie dieser zu gewährleisten.

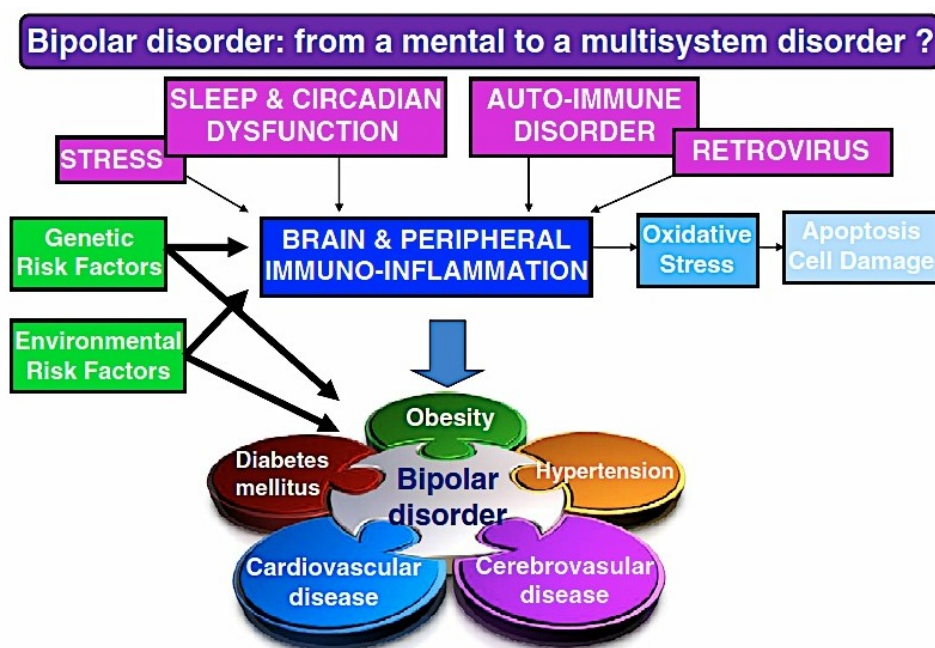


Abbildung 3: Konzeptualisierung der Bipolaren Störung als immuno-inflammatorische Multisystemerkrankung auf der Basis unterschiedlicher ätiologischer und pathogenetischer Faktoren (Leboyer et al. 2012).

1.4 Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio

1.4.1 Definition und Eigenschaften der NLR

Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio ist ein Quotient, welcher sich aus dem Verhältnis der absoluten Anzahl neutrophiler Granulozyten zur absoluten Gesamt-Lymphozytenzahl ergibt. Sie steigt an, wenn die neutrophilen Granulozyten erhöht oder die Lymphozyten im Blut erniedrigt sind. Im Differentialblutbild wird meist die absolute Anzahl der verschiedenen Lymphozyten in einem bestimmten Volumen angegeben und/oder der Prozentsatz der Lymphozyten relativ zur Leukozyten-

Population. Im Gegensatz zu anderen Biomarkern, deren Auswertung sehr kosten- und zeitintensiv sein kann, ist die NLR schnell und leicht zu errechnen und beansprucht kaum finanzielle Ressourcen, da sie aus einem Aufnahmelabor mit großem Blutbild errechnet werden kann.

Die NLR ist ein neuer Indikator für den systemischen Entzündungsstatus und wird als prognostischer Marker verschiedener inflammatorischer und tumoröser Erkrankungen verwendet. Eine erhöhte NLR korreliert in der Regel mit einer schlechten Prognose (Kuyumcu et al. 2012).

1.4.2 Die NLR in Korrelation zu demografischen Parametern

Es existieren wenige Studien zur Physiologie der NLR. Dieses Faktum kompliziert die Definition und Einordnung physiologischer und pathologischer NLR-Werte erheblich.

Li et al. (2014) analysieren in einer prospektiven Studie mit 3262 gesunden Probanden die Korrelation zwischen NLR und Alter. Die NLR wird häufig als Marker für systemische Entzündung und die Prognose verschiedener Erkrankungen verwendet. Da viele Erkrankungen im Alter häufiger auftreten, steht die Frage im Fokus, ob die NLR in gesunden älteren Personen prinzipiell erhöht ist. Die Probanden werden in mehrere Subpopulationen von unter 20 Jahren in Zehnerschritten bis über 70 Jahre eingeteilt. Ausgehend von einer NLR von 1,53 im Mittel bei den unter 20-Jährigen steigt die NLR kontinuierlich über die Altersgruppen auf 1,99 im Mittel bei den über 70-Jährigen. Diese Korrelation von NLR und Alter ist unabhängig vom Geschlecht (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Durchschnittliche NLR gesunder Probanden nach Alter (Li et al. 2014).

Alter	Altersdurchschnitt	NLR – Durchschnitt
<20	16,7	1,53
20-29	25,4	1,62
30-39	34,7	1,72
40-49	44	1,77
50-59	53,9	1,78
60-69	63,5	1,83
>70	74,3	1,99

Ferner fanden sich signifikante, positive Korrelationen zwischen der NLR und dem systolischen beziehungsweise diastolischen Blutdruck sowie dem BMI. Diese positiven Assoziationen bestehen allerdings auch zwischen Alter und Blutdruck wie auch BMI. Darüber hinaus vergleichen Li et al. (2014) die NLR von Personen mit Krankheiten verschiedener Ätiologie wie Myokardinfarkt, Diabetes Typ II, chronische Hepatitis B, bakterielle Lungenentzündung, rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematoses und verschiedenen Krebserkrankungen mit der NLR gesunder Kontrollpersonen. Alle Erkrankten weisen im Mittel eine signifikant höhere NLR auf als die gesunden Kontrollen. Diese Studie belegt einen signifikanten Anstieg der NLR mit dem Lebensalter bei gesunden Personen. Damit ist eine wichtige Grundlage zur Bewertung des Markers NLR gelegt. Es ist evident, dass eine fundierte Interpretation der NLR nur als Korrelat zur Physiologie der NLR in gesunden Personen erfolgen kann. Da die NLR mit dem Alter ansteigt, bietet die Studie einen möglichen Erklärungsansatz dafür, dass im Alter häufiger chronische Infektionen und neoplastische Erkrankungen auftreten. Die positiven Wechselbeziehungen zwischen NLR und Blutdruck sowie BMI mögen eine schlechte Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen erklären. Neben einer vermutlich physiologisch erhöhten NLR im Alter, zeigt die Studie eine signifikant elevierte NLR in verschiedenen Erkrankungen.

Das Ziel einer Studie von Azab et al. (2014) ist die Exploration der NLR bei gesunden Probanden im Hinblick auf ihre ethnische Zugehörigkeit. Sie kategorisieren Bevölkerungsgruppen nach genetisch determinierten, differierenden ethnischen Phänotypen und unterscheiden in ihrer Studie zwischen Afroamerikanern, Lateinamerikanern und Weißen Amerikanern. Azab et al. (2014) verweisen auf verschiedene Studien, die den negativen Effekt einer erhöhten NLR verifizieren. Die Kategorisierung der PatientInnen nach ihrer NLR erfolge jedoch uneinheitlich. So existieren diverse Einteilungen nach Intervallen (Terzile, Quartile, Quintile) oder Cut-Off-Werten. Die festgelegten Cut-Off-Werte dieser Studien variieren sehr stark von $NLR \geq 2,5$ bis $NLR \geq 5$. Höhere NLR Cut-Off-Werte sind vor allem in Studien aus westlichen Ländern zu finden und spiegeln potenzielle genetische Unterschiede unterschiedlicher ethnischer Bevölkerungsgruppen im physiologischen Referenzbereich der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten wider. Des Weiteren wird untersucht, ob diese physiologischen Unterschiede die Ursache für die

variablen Cut-Off-Werte der NLR oder ob eine unzureichende Standardisierung der Messungen der NLR die Ursache seien. Das Ziel der Studie besteht darin, den physiologischen Wertebereich der NLR in Beziehung zu Risikofaktoren, Komorbiditäten und zwischen differierenden ethnischen Bevölkerungsgruppen zu explorieren.

In ihrer retrospektiven Querschnittsstudie benutzen sie die Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), die von 2007 bis 2010 von der US Bevölkerung gesammelt worden waren und eine repräsentative Stichprobe darstellen. 9427 Personen mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren werden in die Studie inkludiert, PatientInnen mit Krebs- und malignen Erkrankungen werden exkludiert. Ein Drittel dieser PatientInnen leidet an Adipositas, 4% an einer Herzerkrankung und 7% an Diabetes. Zudem sind 44% Raucher und 76% konsumieren Alkohol. Der NLR-Durchschnitt dieses Kollektives ist 2,15.

Afro- und Lateinamerikaner haben mit 1,76 und 2,08 eine signifikant niedrigere NLR als Weiße Amerikaner mit 2,24. Personen mit Herzerkrankung weisen eine signifikant erhöhte NLR von 2,44 auf, Personen mit Diabetes zeigen eine nicht-signifikant erhöhte NLR von 2,34. Bei Rauchern ist eine signifikant höhere NLR als Nichtrauchern (2,22 versus 2,10) zu verzeichnen. Ein zunehmender BMI korreliert mit einem signifikanten Anstieg der NLR (s. Tabelle 8). Eine weitere positive Korrelation findet sich zwischen der NLR und dem Alter.

Tabelle 8: Durchschnittliche NLR nach BMI-Klassifikation (nach Azab et al. 2014).

BMI	NLR
<18,5	2,06
18,5–24,9	2,11
25,0–29,9	2,13
≥30	2,21

Azab et al. (2014) weisen korrekterweise auf variable NLR Cut-Off-Werte zur Risikostratifikation verschiedener Erkrankungen in aktuellen Studien hin. Sie finden Unterschiede in den NLR-Werten der Afroamerikaner, Lateinamerikaner und der Weißen Amerikaner und zweifeln an der Übertragbarkeit von in Studien ermittelten Cut-Off-Werten auf andere ethnische Gruppen.

Die NLR-Durchschnittswerte dieser Studie beziehen sich auf eine repräsentative Studienpopulation der US-Bevölkerung und umfassen auch Personen, die an verschiedenen Krankheiten leiden unter Ausschluss von Krebserkrankungen. Daher gelten diese NLR-Werte nicht zwangsläufig auch für gesunde Personen, vor allem auch weil Individuen mit Herzerkrankungen, Diabetes und Adipositas eine signifikant erhöhte NLR aufweisen und damit den Durchschnitt anheben. Im Einklang mit Li et al. (2014) weisen auch Azab et al. (2013) eine positive Korrelation der NLR mit dem Alter und dem BMI nach.

In einer pakistanischen Querschnittsstudie mit 1070 scheinbar gesunden Probanden zeigen Imtiaz et al. (2012) einen signifikanten Zusammenhang zwischen systemischer Entzündung, abgebildet durch die NLR, und dem Auftreten von Komorbiditäten wie Hypertension oder Diabetes mellitus. Die Probanden werden nach der NLR in Terzile klassifiziert. Der Anteil der Probanden mit Hypertension im untersten Terzil (NLR: 0,17 – 1,51) ist 11,8 %, im Mittleren (NLR: 1,52 – 2,56) 16,1 % und im Obersten (NLR: 2,56 – 22,50) 18,2. Diabetes mellitus tritt im untersten Terzil bei 8,1 % der Probanden auf, im Mittleren bei 11,9 % und im Obersten bei 12,8 %.

Die Essenz dieser Studie betont einen signifikanten Zusammenhang zwischen systemischer Entzündung, abgebildet durch die NLR, und der Prävalenz chronischer Erkrankungen. Unklar sei allerdings, ob die geringgradige systemische Entzündung Ursache der Komorbiditäten oder deren Auswirkung ist. Asthma und Arthritis zeigen keinen signifikanten Zusammenhang mit der NLR.

1.4.3 NLR in chronisch-inflammatorischen Prozessen

Von besonderem Interesse ist die NLR primär bei Krankheiten, die mit chronisch- und akut-inflammatorischen Prozessen assoziiert sind. Insbesondere im Bereich subklinischer Inflammation wird die NLR als Biomarker verwendet und seine Eignung bezüglich diagnostischer und prognostischer Aussagekraft in unterschiedlichen Erkrankungen erforscht. Somit können Cut-Off-Werte ermittelt werden, nach denen die Krankheitsaktivität beurteilt werden kann.

Viele Studien bedienen sich des Vergleichs der NLR-Werte von PatientInnen mit einer bestimmten Erkrankung und gesunden Kontrollpersonen (s. Tabelle 9) (Ata-

seven et al. 2014; Celikbilek et al. 2013; Kuyumcu et al. 2012; Semiz et al. 2014; Uslu et al. 2013). Die allgemeine Gültigkeit dieser Daten und der Transfer auf individuelle PatientInnen birgt jedoch Schwierigkeiten, da die Physiologie der NLR bis dato wenig erforscht ist, verschiedene ethnische Bevölkerungsgruppen unterschiedliche NLR-Normwerte aufweisen (Azab et al. 2013) und viele komorbide Konditionen mit einer elevierten NLR assoziiert sind (Imtiaz et al. 2012).

Bisher existieren wenige Studien über die NLR bei psychiatrischen Erkrankungen. In der Pathophysiologie der Schizophrenie scheinen inflammatorische Prozesse involviert zu sein (Rothermundt et al. 2001). Die erste Studie, die eine Assoziation zwischen der Schizophrenie und der NLR nachweist, ist von Semiz et al. (2014) durchgeführt worden. Sie untersucht die NLR bei 156 somatisch gesunden PatientInnen mit Schizophrenie und 89 gesunden Kontrollpersonen. Die mittlere NLR bei den PatientInnen mit Schizophrenie beträgt 2,6, während die der gesunden Vergleichsgruppe bei 1,9 liegt. Dabei lässt sich eine Dysbalance der Leukozytenverteilung bei erkrankten Personen mit einer erhöhten Anzahl neutrophiler Granulozyten und einer erniedrigten Anzahl Lymphozyten konstatieren. Bei PatientInnen mit Schizophrenie findet sich keine Korrelation der NLR mit der Schwere der Symptomatik oder der Dauer der Erkrankung. Im Hinblick auf die Ergebnisse von Kuyumcu et al. (2012) ziehen die Autoren den Schluss, dass die erhöhte NLR auf einen inflammatorischen neurodegenerativen Prozess hinweist, der in der Pathophysiologie der Schizophrenie eine wichtige Rolle spielen könnte (Semiz et al. 2014).

Kuyumcu et al. (2012) untersuchen die NLR in der Funktion als inflammatorischen Parameter bei PatientInnen mit Alzheimer-Krankheit (AD). Die Pathogenese dieser Erkrankung ist nicht vollständig geklärt. Einen wahrscheinlichen pathophysiologischen Mechanismus dieser Erkrankung bilden neuro-inflammatorische Prozesse, die zu einer fortschreitenden Neurodegeneration führen. Es haben 241 PatientInnen mit AD und 175 Kontrollpersonen mit normaler kognitiver Funktion im Alter von über 65 Jahren an der Studie teilgenommen. Die mittlere NLR bei PatientInnen mit AD liegt bei 3,21 versus 2,07 bei den kognitiv normalen Teilnehmern. Der optimale NLR Cut-Off-Wert für AD wird mit 2,48 ermittelt. Mit dieser Studie weisen die Autoren nach, dass es bei AD zu einer erheblichen Steigerung der

NLR kommt, die vermutlich auf pathogenetisch relevante inflammatorische Prozesse hinweist.

Psoriasis ist eine der häufigsten chronisch-inflammatorischen Hautkrankheiten. Sie wird als systemische inflammatorische Erkrankung verstanden, obwohl die Pathogenese nicht definitiv geklärt ist. Ataseven et al. (2014) untersuchen die NLR bei 104 an Psoriasis erkrankten PatientInnen und 70 gesunden Kontrollpersonen in einer retrospektiven Datenanalyse. Sie finden mit 2,19 eine signifikant erhöhte NLR bei erkrankten Personen versus 1,8 in der Kontrollgruppe. Es lässt sich keine Korrelation zwischen der NLR und dem Schweregrad der Symptome nachweisen. Die Autoren konkludieren einen inflammatorischen Hintergrund der Erkrankung und weisen auf die potenzielle Verwendung der NLR als Marker für PatientInnen mit geringer Symptomatik hin. PatientInnen mit hoher NLR könnten zeitnäher und sorgfältiger beobachtet werden.

Auch die Colitis ulcerosa (CU) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die mit mucosaler Entzündung des Colons einhergeht. Die Pathogenese ist auch bei dieser Erkrankung unklar. Celikbilek et al. (2013) analysieren die NLR bei 26 PatientInnen mit aktiver Colitis ulcerosa und in der anschließenden Remission sowie 28 gesunde Kontrollpersonen. Die NLR der Kontrollgruppe liegt bei 1,77, der inaktiven CU bei 2,4 und der aktiven CU bei 3,18. Die Ergebnisse demonstrieren eine signifikant höhere NLR in PatientInnen mit aktiver CU versus inaktiver CU und gesunden Kontrollpersonen. Dabei weisen die Autoren einen Anstieg der neutrophilen Granulozyten und einen Abfall der Lymphozyten in PatientInnen mit aktiver CU nach. Diese Dysbalance zeigen auch Semiz et al. (2014) bei Schizophreniekranken. Der optimale Cut-Off-Wert für aktive CU wird mit 2,47 berechnet, analog dem Cut-Off-Wert 2,48 den Kuyumcu et al. (2012) für PatientInnen mit AD berechnet haben. Die Kernaussage der Studie von Celikbilek et al. (2013) ist, dass die NLR eine starke Assoziation mit aktiver CU aufweist, und die NLR daher als Marker für aktive CU verwendet werden könnte.

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine Erbkrankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang. In ihrem Verlauf kommt es zu episodenhaften Entzündungen seröser Membranen einhergehend mit Fieberschüben. Zudem ist das Risiko einer Amyloidose bei PatientInnen mit FMF erhöht. Während eines Schubes sind meh-

rere Entzündungsmarker wie die Erythrozyten-sedimentationsrate, das C-reaktive Protein, das Serum-Amyloid-A und Fibrinogen erhöht. Allerdings bleibt eine subklinische Entzündung über die Schübe hinaus bestehen und führt zur Entwicklung der Amyloidose. Diese Entwicklung kann durch Inhibition der Entzündung verhindert werden (Uslu et al. 2013).

Uslu et al. (2013) gehen der Frage nach, ob es eine Assoziation zwischen der NLR und subklinischer Entzündung beziehungsweise der Amyloidose bei PatientInnen mit FMF gibt. Retrospektiv analysieren sie die Daten von 94 PatientInnen mit FMF und 60 Kontrollpersonen. Alle PatientInnen befinden sich in einer schubfreien Phase, bei 12 von diesen wird eine Amyloidose diagnostiziert. Sie dokumentieren eine signifikant erhöhte NLR in PatientInnen mit FMF im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (2,06 versus 1,59).

Durch Klassifikation der PatientInnen in Subpopulationen mit und ohne Amyloidose finden sich signifikante Differenzen der NLR zwischen den beiden Untergruppen und den gesunden Kontrollpersonen (Kontrollpersonen NLR = 1,59, FMF ohne Amyloidose NLR = 1,99, FMF mit Amyloidose NLR = 2,51). Der errechnete Cut-Off-Wert für die Entwicklung einer Amyloidose liegt bei 2,21. Die Autoren beurteilen die Effektivität der NLR als Biomarker für die Entwicklung einer Amyloidose positiv.

Die Studie von Uslu et al. (2013) zeigt eine gesteigerte NLR in PatientInnen mit FMF in schubfreien Phasen. Die erhöhte NLR bildet höchstwahrscheinlich eine systemische subklinische Entzündung in diesen PatientInnen ab. Auch könnte die NLR ein nützlicher Biomarker zur Vorhersage der Entwicklung einer Amyloidose sein.

Tabelle 9: Studienübersicht zur NLR in verschiedenen Erkrankungen gegenüber gesunden Kontrollpersonen (GK) (Nielson 2015, eigene Erarbeitung).

Studie	Alter Mean (GK)	NLR (GK)	Krankheit	Alter Mean	NLR	Optimaler Cut-Off-Wert
Kuyumcu et al. (2012)	71,95	2,07	Alzheimer-Krankheit	76,53	3,21	2,48
Semiz et al. (2014)	33,4	1,9	Schizophrenie	34,7	2,6	-

Ataseven et al. (2014)	37,66	1,8	Psoriasis	39,57	2,19	-
Celikbilek et al. (2013)	44,5	1,77	Colitis ulcerosa (CU)	44,88	2,40 inaktive 3,18 aktive CU	2,47
Uslu et al. (2013)	31,3	1,59	Familiäres Mittelmeerfieber	29,9	2,06 ohne 2,51 mit Amyloidose	2,21 (für Entwicklung einer Amyloidose)

1.5 Forschungsfrage

Die Forschungsfrage dieser Diplomarbeit resultiert aus der Kenntnis, dass bipolare Störungen mit systemischer Inflammation assoziiert sind (Hamdani et al. 2012; Leboyer et al. 2012; Moddabernia et al. 2013; Munkholm et al. 2013) und die NLR als ein Parameter für systemische Inflammation diese abzubilden vermag (Kuyumcu et al. 2012; Semiz et al. 2014). Demnach ist eine Steigerung der NLR in den verschiedenen Episoden der bipolaren Störung zu erwarten.

Die NLR ist ein unspezifischer Marker für systemische Inflammation (Kuyumcu et al. 2012), sie ist leicht und kostengünstig zu erstellen. Die jüngste Forschung hat gezeigt, dass die NLR als prognostischer Faktor für Tumorerkrankungen (Kim und Choi 2012; Li et al. 2014), kardiovaskuläre Erkrankungen (Kaya et al. 2013) und als diagnostischer Faktor bei einigen (chronisch-) entzündlichen Erkrankungen zur Bestimmung der Krankheitsaktivität verwendet werden kann (Celikbilek et al. 2013; Uslu et al. 2013).

Auch bei psychischen Erkrankungen finden sich häufig Hinweise auf chronisch-inflammatorische Prozesse. Semiz et al. (2014) wiesen kürzlich nach, dass PatientInnen mit Schizophrenie eine signifikant höhere NLR aufweisen als gesunde Kontrollpersonen. Altamura et al. (2014) verweisen auf gemeinsame biologische Eigenschaften der Schizophrenie und der bipolaren Störung, die sich in Alterationen der Zytokinprofile zeigen und für die Neurodegeneration in beiden Erkrankungen verantwortlich sein könnten. Es ist daher anzunehmen, dass auch PatientInnen mit bipolarer Störung eine höhere NLR aufweisen als gesunde Personen. Diese

Zusammenhänge fusionieren in einer Nullhypothese, die durch diese Studie zugunsten der Alternativhypothese negiert werden soll.

Mehrere Studien verifizieren, dass bipolare PatientInnen im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion ein gesteigertes CRP aufweisen (Altamura et al. 2014; Bai et al. 2014; Cunha et al. 2008). Das CRP und die NLR werden in der klinischen Praxis unabhängig voneinander als unspezifische Marker für systemische Inflammation verwendet (Cunha et al. 2008; Kuyumcu et al. 2012). Die Untersuchung der Nebenhypothese dieser Studie soll aufklären, wie stark diese Entzündungsmarker bei bipolaren PatientInnen korrelieren.

1.5.1 Nullhypothese

Die NLR unterscheidet sich in den verschiedenen Episoden der bipolaren Störung nicht.

1.5.2 Nebenhypothese

Die NLR bei bipolaren PatientInnen zeigt keine Korrelation mit dem CRP.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven Datenanalyse eines definierten Patientenkollektivs mit bipolarer Störung, die an der Psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Graz in Behandlung waren. Die Basis bilden PatientInnen, die im Jahre 2013 aufgrund einer akuten bipolaren Episode stationär aufgenommen worden waren. Da sich der Großteil der stationär aufgenommenen bipolaren PatientInnen in einer depressiven Episode befand, werden die Daten durch euthyme, hypomanische und manische PatientInnen aus der Kartei der bipolaren Ambulanz des Universitätsklinikum Graz ergänzt, die im Zeitraum von 2007 bis 2014 therapiert worden waren.

Die Datenerhebung erfolgt mit dem elektronischen Kommunikations- und Informationsnetzwerk MEDOCS®, das am Universitätsklinikum Graz zur Datenverwaltung und –archivierung verwendet wird. Die relevanten Daten werden in das Statistikprogramm SPSS® Version 22.0 (IBM Corp. 2013) übertragen. Namen und andere Identifikationsmerkmale der PatientInnen werden pseudonymisiert. Eine Bewilligung dieser Studie ist seitens der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erfolgt.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

PatientInnen in einem Alter von 18 bis 90 Jahren werden in die Studie inkludiert. Obligate Kondition ist eine eindeutige Diagnose der aktuellen Phase der bipolaren Störung und ein vorhandenes Differentialblutbild mit Angabe der absoluten Zahlen der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten.

Exkludiert werden PatientInnen mit akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen und PatientInnen mit einer bekannten Tumorerkrankung. Ein weiteres Ausschlusskriterium ist ein Lebensalter von unter 18 Jahren.

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wird mit der Software SPSS® Version 22.0 (IBM Corp. 2013) vorgenommen.

Die PatientInnen werden nach der vorliegenden Episode in eine euthyme, depressive, hypomanische, manische und gemischte Gruppe eingeteilt. Additionally erfolgt eine Zusammenfassung aller PatientInnen mit (hypo-) manischen Symptomen. Intention der Auswertung ist eine mögliche Aussage über das Verhältnis der Mittelwerte der NLR der verschiedenen Gruppen zueinander. Die Variable NLR wird errechnet, indem der Quotient aus der absoluten Anzahl neutrophiler Granulozyten und der absoluten Anzahl Lymphozyten im Blutplasma gebildet wird. Mittels deskriptiver Statistik werden Häufigkeiten, Eigenschaften und das arithmetische Mittel der einzelnen Gruppen beschrieben.

Mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test wird die Variable NLR in der Grundgesamtheit und in den einzelnen Gruppen auf Normalverteilung überprüft. Mittels des Zweistichproben-t-Tests wird untersucht, wie sich die Mittelwerte der Gruppen paarweise zueinander verhalten. Das lokale Signifikanzniveau wird mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Wenn der p-Wert des t-Tests geringer ausfällt, ist die Nullhypothese abzulehnen. Da diese Studie einen explorativen Charakter hat, und eine konfirmatorische Validierung der Ergebnisse nur durch künftige Studien geleistet werden kann, ist eine Adjustierung des Signifikanzniveaus für multiples Testen nicht unbedingt erforderlich (Bender et al. 2007). Die Ergebnisse werden in Boxplots visuell dargestellt.

Es wird überprüft, ob die NLR im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen mit dem CRP korreliert. Als Kontrollvariablen werden Alter und BMI ausgewählt, da Li et al. (2014) bereits auf eine positive, vermutlich physiologische Korrelation der NLR mit dem Alter und eine positive Korrelation der NLR mit dem BMI hinweisen konnten. Eine visuelle Darstellung der Zusammenhänge zwischen den Parametern NLR und CRP in den unterschiedlichen Gruppen erfolgt in Streudiagrammen (scatter plots). Der Referenzbereich des CRP reicht von 0 bis 5 mg/l.

3 Resultate

3.1 Klassifikation und Deskription der Studienpopulation

Es werden 126 PatientInnen in die Studie einbezogen. Diese werden nach der vorliegenden affektiven Episode in eine euthyme, depressive, hypomanische, manische und gemischte Subpopulation aufgeteilt. Zusätzlich erfolgt eine Zusammenfassung aller PatientInnen mit (hypo-) manischen Symptomen. Die Eigenschaften dieser Gruppen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Eigenschaften der Studienpopulation nach Gruppen
(Nielson 2015, eigene Erarbeitung).

Affektive Episode	Anzahl	Alter (mean)	Größe (mean)	Gewicht (mean)	BMI (mean)	NLR (mean)
euthym	20	41,40	172,95	81,40	27,18	1,94
depressiv	64	44,25	171,59	84,29	28,71	2,46
hypomanisch	5	40,40	168,20	68,40	23,89	2,16
manisch	22	38,59	172,95	82,54	27,60	2,82
gemischt	15	52,40	167,93	82,76	29,24	2,36
manische Symptome (hypomanisch, manisch, gemischt)	42	43,74	170,60	80,93	27,74	2,58

3.2 NLR Mittelwerte

Der Mittelwert der NLR bei PatientInnen in einer euthymen Episode beträgt 1,94 (M = 1,9430; SD = 0,75055; KI 95% 1,5917 – 2,2943), in einer depressiven Episode 2,46 (M = 2,4592; SD = 1,15324; KI 95% 2,1712 – 2,7473), in einer hypomanischen Episode 2,16 (M = 2,1608; SD = 0,99281; KI 95% 0,9281 – 3,3935), in einer manischen Episode 2,82 (M = 2,8191; SD = 1,16422; KI 95% 2,3029 – 3,3353), in einer gemischten Episode 2,36 (M = 2,3592; SD = 1,44913; KI 95% 1,5567 – 3,1617) und in der Gruppe mit manischen Symptomen 2,58 (M = 2,5765; SD = 1,25594; KI 95% 2,1851 – 2,9679). Im Folgenden sind diese Ergebnisse als Boxplot visualisiert (s. Abbildungen 4 und 5).

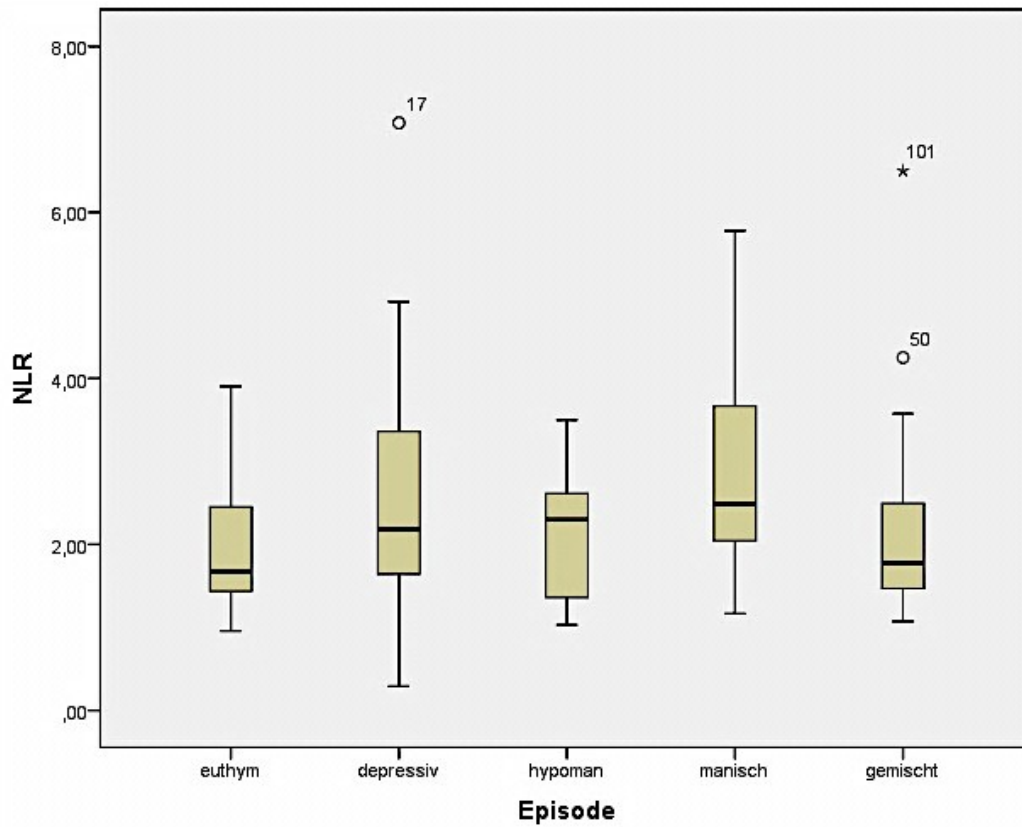


Abbildung 4: Verteilung der NLR in den unterschiedlichen Gruppen. Dargestellt als Boxplots (Nielson 2015, eigene Erarbeitung).

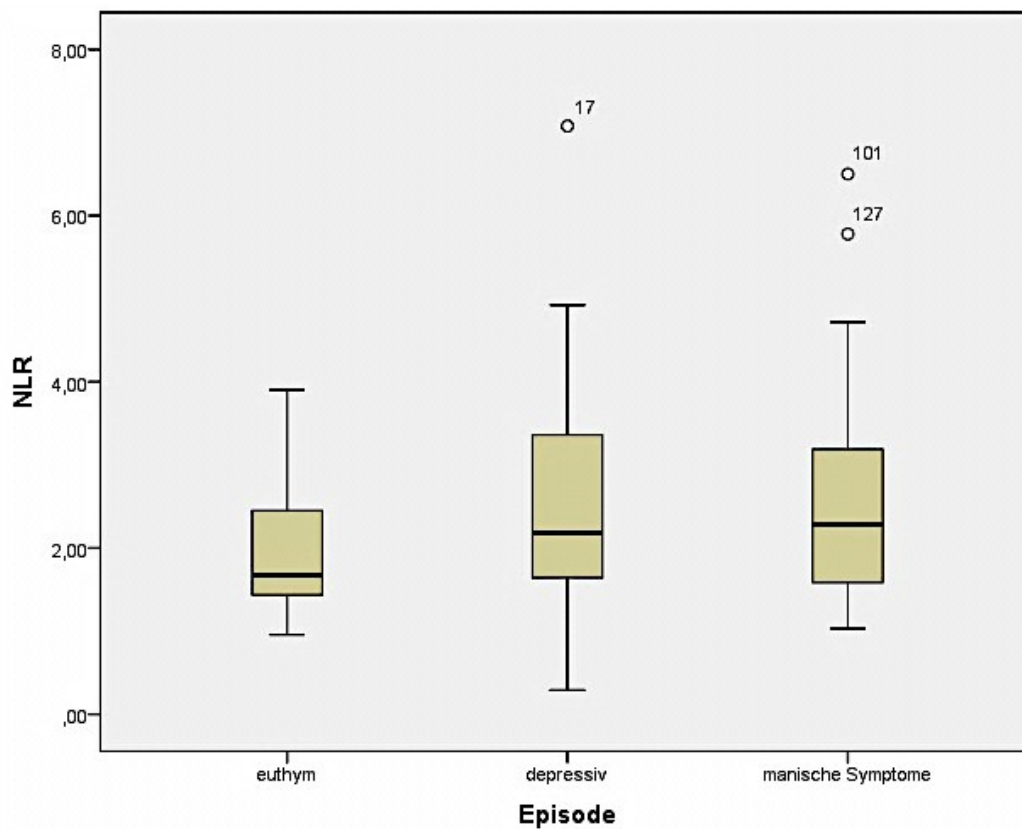


Abbildung 5: Verteilung der NLR in der Gruppe manische Symptome. Euthyme und depressive Gruppe als Referenz. Dargestellt als Boxplots (Nielson 2015, eigene Erarbeitung).

Mit dem t-Test wird untersucht, wie sich die Mittelwerte der unterschiedlichen Gruppen zueinander verhalten. Als Voraussetzung wird mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test eine Normalverteilung in allen Gruppen nachgewiesen.

Auf dem Niveau von 0,007 (2-seitig) unterscheidet sich die Gruppe der euthymen PatientInnen von der Gruppe manischer PatientInnen ($t(df:40) = -2,87$; $p = 0,007$) hochsignifikant. Die Ausprägung der NLR ist bei manischen PatientInnen ($M = 2,8191$; $SD = 1,16422$) größer als bei euthymen PatientInnen ($M = 1,9430$; $SD = 0,75055$).

Auf dem Niveau von 0,042 (2-seitig) hebt sich die Gruppe der euthymen PatientInnen von der Gruppe der PatientInnen mit manischen Symptomen ($t(df:60) = -2,08$; $p = 0,042$) signifikant ab. Die Ausprägung der NLR ist bei PatientInnen mit manischen Symptomen ($M = 2,5765$; $SD = 1,25594$) größer als bei euthymen PatientInnen ($M = 1,9430$; $SD = 0,75055$).

Auf dem Niveau von 0,064 (2-seitig) differiert die Gruppe der euthymen PatientInnen und die Gruppe der depressiven PatientInnen ($t(df:82) = -1,88$; $p = 0,064$) nicht signifikant. Der p-Wert liegt dem Signifikanzniveau von 0,05 nahe, dennoch unterscheidet sich die NLR bei euthymen ($M = 1,9430$; $SD = 0,75055$) und depressiven ($M = 2,4592$; $SD = 1,15324$) PatientInnen statisch nicht signifikant.

Tabelle 11 zeigt die nicht signifikanten Ergebnisse im Überblick.

Tabelle 11: Übersicht der nicht signifikanten Ergebnisse des t-Tests (Nielson 2015, eigene Erarbeitung).

Phase vs. Phase	t(df)	Signifikanz (2-seitig)
euthym vs. depressiv	$t(df:82) = -1,88$	0,064
euthym vs. hypomanisch	$t(df:23) = -0,55$	0,59
euthym vs. gemischt	$t(df:33) = -1,10$	0,277
depressiv vs. hypomanisch	$t(df:67) = 0,56$	0,576
depressiv vs. manisch	$t(df:84) = -1,26$	0,211
depressiv vs. manische Symptome	$t(df:104) = -0,49$	0,622
depressiv vs. gemischt	$t(df:77) = 0,29$	0,774
hypomanisch vs. manisch	$t(df:25) = -1,17$	0,254

hypomanisch vs. gemischt	$t(df:18) = -0,28$	0,781
manisch vs. gemischt	$t(df:35) = 1,07$	0,293

3.3 Korrelation von NLR und CRP

In der Gesamtpopulation besteht ein hochsignifikanter, gering ausgeprägter, positiver linearer Zusammenhang zwischen den Variablen CRP und NLR ($r(126) = 0,258$; $p = 0,005$). Auch wenn die Kontrollvariablen Alter und BMI herauspartialisiert werden, bleibt dieser Zusammenhang bestehen ($r(113) = 0,25$; $p = 0,007$).

In der Gruppe der manischen PatientInnen existiert ein hochsignifikanter, deutlich ausgeprägter, positiver linearer Zusammenhang zwischen den Variablen CRP und NLR ($r(22) = 0,584$; $p = 0,009$). Nachdem die Kontrollvariablen Alter und BMI herauspartialisiert werden, ist diese Assoziation noch signifikant ($r(15) = 0,598$; $p = 0,011$).

In der Gruppe der PatientInnen mit manischen Symptomen besteht ein signifikanter, mäßig ausgeprägter, positiver linearer Zusammenhang zwischen den Variablen CRP und NLR ($r(42) = 0,368$; $p = 0,023$). Nachdem die Variablen Alter und BMI herauspartialisiert werden, bleibt diese Korrelation erhalten ($r(34) = 0,391$; $p = 0,018$).

In den Gruppierungen euthym, depressiv, hypomanisch und gemischt findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen CRP und NLR.

Die signifikanten Korrelationen zwischen NLR und CRP der unterschiedlichen Gruppen sind in den Abbildungen 6 – 8 als Streudiagramme (scatter plots) visualisiert. Die Betrachtung der Streudiagramme lässt erkennen, dass die Majorität der PatientInnen ein CRP im Referenzbereich von 0 – 5 mg/l aufweist. Im Normbereich des CRP finden sich gehäuft auch hohe NLR-Werte größer 2.

Es ist zu erkennen, dass die höchsten NLR-Werte mit einem CRP außerhalb des Referenzbereichs assoziiert sind. Hingegen ist ersichtlich, dass eine erhöhte NLR nicht zwingend mit einem gesteigerten CRP zusammenhängt et vice versa.

Im Bereich hoher NLR- und CRP-Werte streuen die Wertepaare stärker als im niedrigen Wertebereich. Dies spricht für eine stärkere Korrelation im niedrigen Messbereich und eine schwächere im hohen Messbereich.

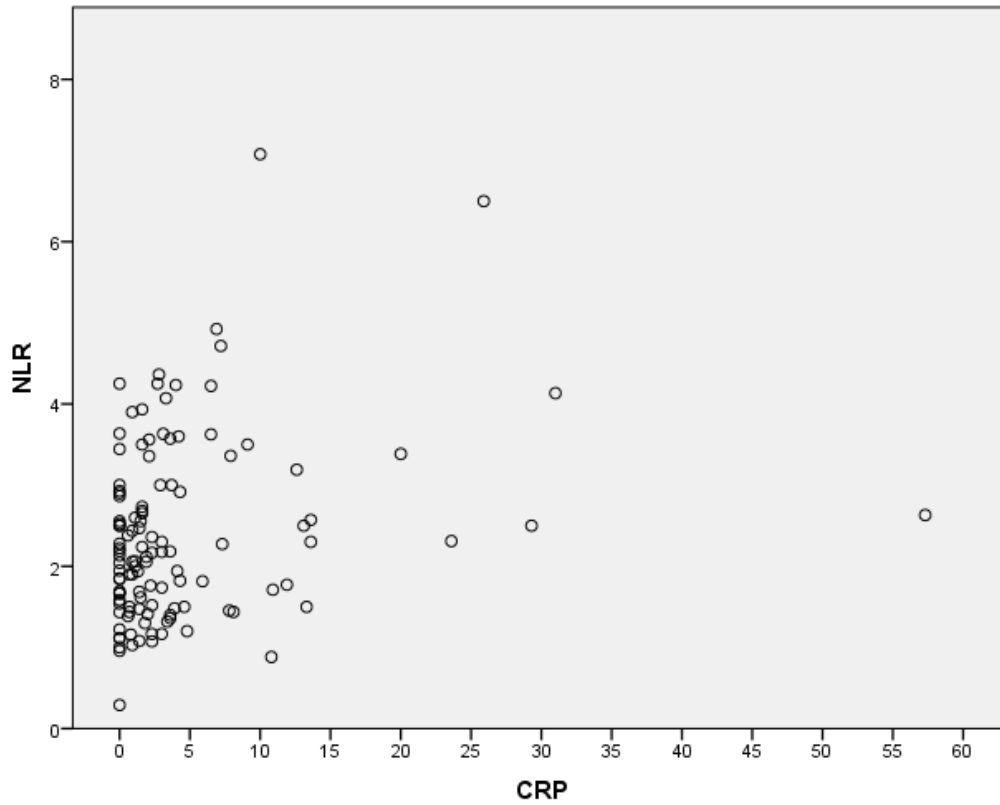


Abbildung 6: Abhängigkeit der inflammatorischen Parameter NLR und CRP in der Gesamtpopulation. Darstellung als Streudiagramm (Nielson 2015, eigene Erarbeitung).

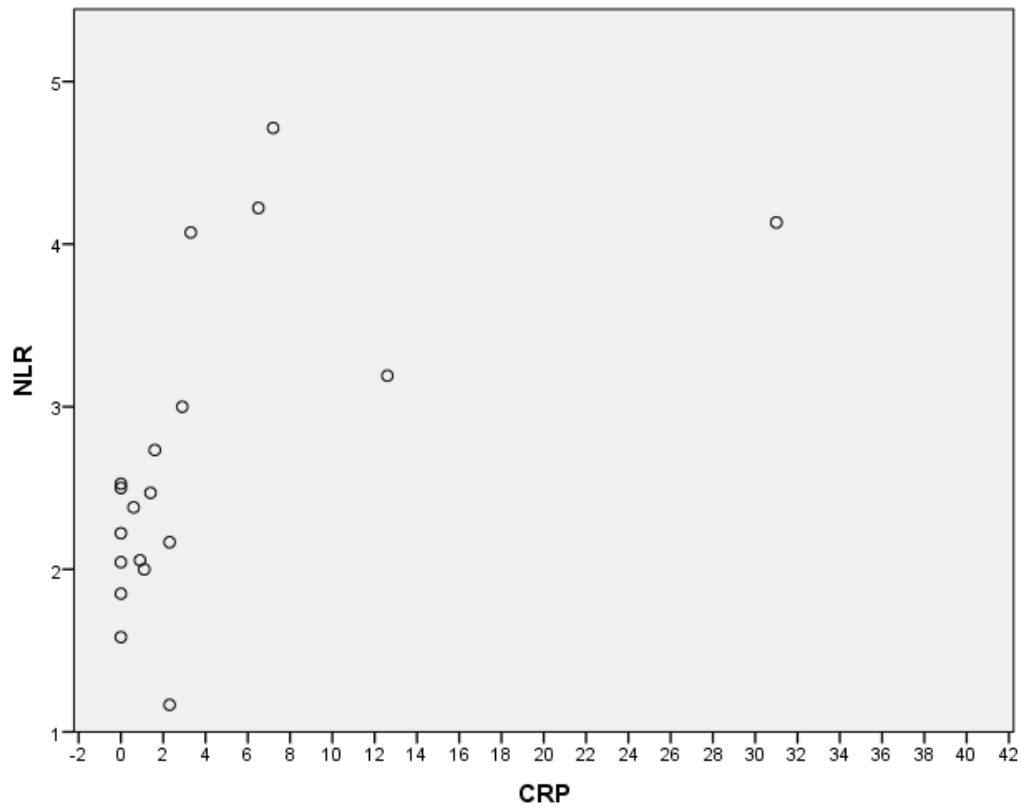


Abbildung 7: Abhängigkeit der inflammatorischen Parameter NLR und CRP bei PatientInnen in einer manischen Episode. Darstellung als Streudiagramm (Nielson 2015; eigene Erarbeitung).

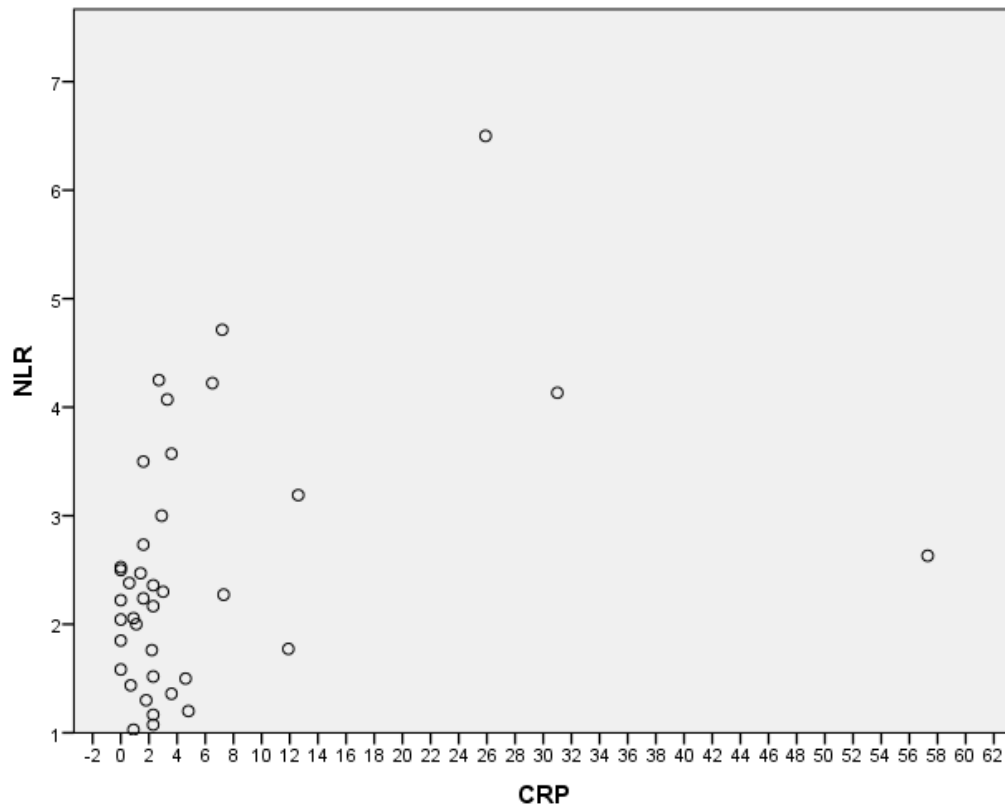


Abbildung 8: Abhängigkeit der inflammatorischen Parameter NLR und CRP bei PatientInnen mit manischen Symptomen. Darstellung als Streudiagramm (Nielson 2015, eigene Erarbeitung).

4 Diskussion

4.1 Beantwortung der Forschungsfrage und

Positionierung der Resultate

Bipolare Störungen sind bislang extensiv und detailliert beforscht. Dennoch fehlt es an einer definitiven ätiopathogenetischen Hypothese, und der Forschungsstand weist auf eine multifaktorielle und komplexe Genese dieser Erkrankung hin. Inflammatorische Partizipation an der Pathogenese bipolarer Störungen ist in der rezenten Forschung hinreichend belegt. Bezugnehmend auf die bipolare Störung existieren bis heute weder zuverlässige diagnostische noch prognostische biologische Marker, die in der Klinik zur Verfügung stehen. Die NLR gilt als zukunfts-trächtiger biologischer Parameter mit diagnostischer und prognostischer Funktion bei Erkrankungen, die mit akuter oder chronischer Inflammation assoziiert sind. Aus dieser Konstellation resultiert die Forschungsfrage dieser explorativen Studie, welche primär die Evaluation der NLR als biologischer Marker in den verschiedenen Phasen der bipolaren Störung zur Intention hat. Die Beurteilung der Nullhypothese ist die zentrale Komponente dieser Studie. Die Nullhypothese besagt, dass sich die NLR in den verschiedenen Episoden der bipolaren Störung nicht unterscheidet. Diese kann durch die Auswertung der Resultate explizit negiert werden. Die Ergebnisse aus dieser Studienpopulation zeigen, dass PatientInnen in einer manischen Phase und die Gruppe der PatientInnen mit manischen Symptomen im Vergleich mit euthymen PatientInnen im Mittel eine statistisch signifikant erhöhte NLR haben. Die NLR bei PatientInnen in einer depressiven, hypomanischen oder gemischten Phase ist gegenüber euthymen PatientInnen nicht erhöht.

Es fällt jedoch auf, dass die NLR im Mittel nur bei euthymen PatientInnen unter 2 liegt. In den anderen Gruppen ist sie mit 2,16 bei hypomanischen, 2,36 bei gemischten, 2,46 bei depressiven und 2,82 bei manischen PatientInnen zum Teil deutlich über 2. Da aufgrund des Studiencharakters keine Daten von gesunden Kontrollpersonen vorliegen, ist es schwer möglich, die Ergebnisse im physiologischen Kontext zu bewerten. In anderen Studien mit gleichaltrigen gesunden Kontrollpersonen liegt die durchschnittliche NLR jedoch unter 2 (Ataseven et al. 2014; Celikbilek et al. 2013; Semiz et al. 2014; Uslu et al. 2013). Daher lässt sich spekulieren, dass die NLR bei euthymen PatientInnen nicht bzw. nur gering erhöht ist und in allen anderen Phasen insbesondere der Manie eleviert ist. Im Hinblick auf

zahlreiche Studien, die auf chronisch-inflammatorische Prozesse bei bipolaren PatientInnen hinweisen (Altamura 2014; Cunha et al. 2008; Goldstein et al. 2009; Hamdani et al. 2012; Leboyer et al. 2012; Modabbernia et al. 2013), sind die Ergebnisse dieser Studie in logischer Konsequenz und spiegeln vermutlich analog der alterierten Zytokinprofile systemische Inflammation in den Episoden der bipolaren Störung wider.

Des Weiteren wird in dieser Studie eine Nebenhypothese bewertet. Diese konstatiert, dass die NLR bei bipolaren PatientInnen keine Korrelation mit dem CRP aufweist. Da das CRP und die NLR beide unspezifische Marker für systemische Inflammation sind (Cunha et al. 2008), ist ein linear positiver Zusammenhang zwischen diesen Variablen prinzipiell zu erwarten. Die Nebenhypothese kann ebenfalls verworfen werden, da in der Studienpopulation eine gering ausgeprägte, positive Korrelation zwischen der NLR und dem CRP besteht. Somit lässt sich ein proportionaler Zusammenhang dieser Entzündungsparameter ansatzweise vermuten. Deutlich ausgeprägt ist diese Korrelation in der manischen Gruppe, mäßig ausgeprägt in der Gruppe mit manischen Symptomen, keine signifikanten Korrelationen zwischen NLR und CRP finden sich in den Gruppen euthym, depressiv und hypomanisch. Da niedrige Messwerte in den verwendeten Laborbefunden als $< 0,6$ mg/l klassifiziert werden, ist evident, dass eine high-sensitivity CRP Messung, deren Detektionslimit bis $0,15$ mg/l reicht, die Ergebnisse optimieren würde (Cunha et al. 2008). Prinzipiell zeigt sich zwischen den Resultaten eines CRP- und eines hsCRP assays eine annähernd perfekte Korrelation, so dass beide Messmethoden qualifiziert sind, im niedrigen Messbereich eine geringgradige Inflammation zu detektieren (Helal et al. 2012). Die Streudiagramme zeigen einige PatientInnen mit einer erhöhten NLR jedoch keiner oder nur geringer CRP Detektion. Hypothetisch lässt sich daraus eine größere Sensitivität der NLR gegenüber low-grade Inflammation ableiten. Hingegen finden sich auch wenige PatientInnen mit einem gesteigertem CRP und einer normwertigen NLR. Konkludierend ist daher die Kombination beider Entzündungsmarker im Bereich geringgradiger Entzündung zu empfehlen. Die Streuung der Wertepaare ist im Bereich hoher NLR- und CRP-Werte deutlich größer als im niedrigen Wertebereich. Somit korrelieren die NLR und das CRP im niedrigen Messbereich stärker. Wodurch die differierende Streuung der Wertepaaren im niedrigen und hohen Messbereich zu erklären ist, und welche pa-

thophysiologische Konklusion daraus abgeleitet werden kann, bedarf weiterer Forschungsleistungen.

4.2 Konklusion und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass PatientInnen mit manischen Symptomen sehr wahrscheinlich eine erhöhte NLR haben und auch eine Korrelation zwischen NLR und CRP gegeben ist. Somit ist die NLR als biologischer Marker für bipolare Störungen als positiv zu bewerten. Diese Schlussfolgerung befindet sich in Kongruenz mit den Resultaten von anderen Forschungsansätzen. Im Vergleich mit anderen Studien lassen sich die Vermutungen anstellen, dass die NLR bei euthymen PatientInnen im physiologischen Bereich liegt, während sie bei PatientInnen in depressiven, hypomanischen und gemischten Episoden erhöht ist. Nach genauerer Exploration der NLR bei bipolaren PatientInnen durch prospektive Studien und eventueller Ermittlung von Cut-Off-Werten ließe sich die NLR zusammen mit anderen Entzündungsmarkern dazu verwenden, um depressive, (hypo-) manische und gemischte bipolare Episoden von euthymen über den Laborbefund abzugrenzen. Spekulativ könnte sich auch der Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen an der NLR antizipieren lassen. Zur NLR im Krankheits- und Therapieverlauf bestehen bislang keine Studien.

Des Weiteren lässt sich eine Korrelation der Entzündungsparameter NLR und CRP konkludieren. Diese wird in der Gesamtpopulation, der manischen Gruppe und der Gruppe mit manischen Symptomen nachgewiesen. Beide Entzündungsmarker sind prinzipiell geeignet geringgradige Inflammation festzustellen. Die Beantwortung der Frage, welcher dieser beiden Entzündungsmarker sich diagnostisch und prognostisch bezüglich der bipolaren Störung und verschiedener anderer akut- oder chronisch-inflammatorischer Erkrankungen besser eignet, gilt künftigen Forschungsansätzen. Bisweilen kann dem jeweiligen Forschungsstand entsprechend eine Kombination beider Entzündungsmarker empfohlen werden.

In jedem Fall sind weitere prospektive Studien notwendig, um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen und eventuell zu erweitern. Eine möglichst hohe Varianz im Studiendesign bezüglich Stichprobenumfang, Berücksichtigung weiterer Variablen, Korrelationen zu anderen pathogenetischen Mechanismen, Einfluss der aktuellen Therapie etc. ist dabei empfehlenswert.

4.3 Limitationen

Die verarbeiteten Daten basieren hauptsächlich auf den Aufnahmelabors der stationären Aufnahmen des Jahres 2013. Ergänzt werden diese Daten durch PatientInnen der bipolaren Ambulanz aus den Jahren 2007 – 2014. Dennoch sind die Gruppengrößen relativ gering (s. Tabelle 10).

Die Diagnose der aktuellen bipolaren Episode ist aus dem Informationsnetzwerk MEDOCS® entnommen worden und von unterschiedlichen Klinikern erstellt.

Es wird nicht zwischen PatientInnen mit Bipolar-I-Störung und Bipolar-II-Störung differenziert. Folglich enthalten die euthyme, depressive und hypomanische Gruppe PatientInnen mit der Diagnose Bipolar-I- und Bipolar-II-Störung, während die PatientInnen der Gruppen mit ausschließlich manischer oder gemischter Symptomatik per definitionem der Bipolar-I-Störung angehören.

Neben der Vermutung, dass die NLR durch die Pathophysiologie der bipolaren Störung verändert ist, gibt es unterschiedliche Faktoren, welche die NLR beeinflussen können. Diese sind Rauchen, ein hoher BMI, metabolisches Syndrom, Leber- und Nierendysfunktion, Tumoren, lokale und systemische Infektionen sowie im Allgemeinen Erkrankungen, die mit Inflammation einhergehen (Azab et al. 2014; Bolu et al. 2015; Li et al. 2014).

Die meisten PatientInnen dieser Studie befanden sich zum Zeitpunkt der Blutentnahme unter medikamentöser Therapie. Einige Medikamente können das weiße Blutbild und damit auch die NLR beeinflussen. Fici et al. (2013) zeigen dies am Beispiel des Antihypertensivums Nebivolol.

Folglich können diverse Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden, die potentiell die NLR beeinflussen können. Die Empfindlichkeit der NLR gegenüber Störfaktoren und die pathophysiologische Bedeutung der NLR als unspezifischer Marker für systemische Inflammation macht die NLR anfällig für Fluktuationen, die nicht durch pathophysiologische Mechanismen der bipolaren Störung bedingt sind. Daher ist die ausschließliche Verwendung der NLR als inflammatorischer Marker bei bipolaren PatientInnen nach dem derzeitigen Forschungsstand nicht zu empfehlen. Vielmehr ist die Integration der NLR in Stagingmodelle und damit die Assoziation mit weiteren Biomarkern und klinischen Symptomen empfehlenswert.

Aufgrund des explorativen Charakters, des limitierten Umfangs und der Heterogenität des Patientenkollektivs dieser retrospektiven Studie sind die Resultate als

Approximation an mögliche Hypothesen zu verstehen. Um die Ergebnisse zu validieren, sind weitere prospektive Studien unabdingbar. Es ist wünschenswert, dass aus künftigen Forschungsansätzen eine Optimierung der diagnostischen und prognostischen Möglichkeiten und eine daran adaptierte Therapie resultiert, welche die sehr individuellen Krankheitsverläufe bipolarer PatientInnen positiv beeinflusst.

5 Literaturverzeichnis

- Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2014; 68:21-36.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, Washington, DC; 2000.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. American Psychiatric Association, Washington, DC; 2013.
- Angst J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie. Springer, Berlin; 1966.
- Angst J. Geleitwort. In: Marneros A (Hrsg.). Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen. Thieme, Stuttgart; 1999; 37-40.
- Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *Journal of Affective Disorders*, 2001; 67:3-19.
- Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Pezawas L, Rössler W. Recurrent brief depression as an indicator of severe mood disorders. In: Marneros A, Goodwin F (Hrsg.). *Bipolar Disorders. Mixed States, Rapid Cycling and Atypical Forms*. Cambridge University Press, Cambridge, 2005a; 109-130.
- Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord*, 2005b; 84(2-3):149-57.
- Angst J. Bipolar disorders in DSM-5: strengths, problems and perspectives. *Int J Bipolar Disord*, 2013; 1:12.
- Assion HJ, Brieger P, Bauer M (Hrsg.). *Bipolare Störungen. Das Praxishandbuch*. W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart; 2013.
- Ataseven A, Bilgin AU, Kurtipek GS. The importance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with psoriasis. *Mater Sociomed*, 2014; 26(4):231-3.
- Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PloS One*, 2014; 9(11):e112361.
- Azorin JM, Aubrun E, Bertsch J, Reed C, Gerard S, Lukasiewicz M. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at base-

- line and 24 months – European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication. *BMC Psychiatry*, 2009; 9:33.
- Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Chiou WF, Li CT, Tu PC, Chen MH. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2014; 166:187-192.
- Baillarger J. De la folie à double forme. Leçons faites à la Salpêtrière dans le semestre d'été de 1854. *Ann Méd Psychol* 1854; 6:369-91.
- Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, Perez J, Salvatore P, Tohen M, Tondo L, Vieta E. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *Journal of Affective Disorders*, 2010; 121:143-146.
- Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *Journal of Neuroendocrinology*, 2008; 20:1101-1114.
- Bender R, Lange S, Ziegler A. Multiples Testen. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007; 132:e26-e29.
- Bolu A, Balta S, Unlu M, Demirkol S, Ozturk C. The relation between neutrophil lymphocyte ratio and schizophrenia: commentary on Semiz et al. (2014). *Psychiatr Danub*, 2015; 27(1):75-6.
- Brieger P. Der Verlauf bipolarer Störungen. Gibt es neue Erkenntnisse? *Nervenheilkunde*, 2014; 33:849-852.
- Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, Chies JA, Kapczinski F. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2009; 116(3):214-7.
- Canino GJ, Bird HR, Shrout PE, Rubio-Stipec M, Bravo M, Martinez R, Sesman M, Guevara LM. The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry*, 1987; 44(8):727-35.
- Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, Yurci A, Güven K, Yücesoy M. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*, 2013; 27(1):72-6.
- Cunha AB, Andreatza AC, Gomes FA, Frey BN, Da Silveira LE, Goncalves CA, Kapczinski F. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels

- across all mood states in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2008; 258(5):300-4.
- Cutler JL (Hrsg.). *Psychiatry*. Third Edition. Oxford University Press, New York; 2014.
- DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion, 2012.
- Falret JP. *Leçons cliniques de médecine mentale faites à l'Hospice de la Salpêtrière*. Première Partie. Symptomatologie générale des Maladies mentales. Paris: Baillière, 1854.
- Ferszt R, Severus E, Bode L, Brehm M, Kühl KP, Berzewski H, Ludwig H. Activated Borna disease virus in affective disorders. *Pharmacopsychiatry*, 1999; 32(3):93-8.
- Fici F, Celik T, Balta S, Iyisoy A, Unlu M, Demitkol S, Yaman H, Brambilla G, Kardesoglu E, Kilic S, Yokusoglu M, Grassi G. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013; 62(4):388-93.
- Ghaemi SN. Bipolar spectrum: a review of the concept and a vision for the future. *Psychiatry Investig*, 2013; 10(3):218-24.
- Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, Nierenberg AA, Sachs GS. Manic symptoms during depressive episodes in 1380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*, 2009; 166:173-181.
- Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity and treatment of bipolar disorder: a systemic review of literature. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70(8):1078-90.
- Haack S, Pfennig A, Bauer M. Bipolare Depression. *Epidemiologie, Ätiopathogenese und Verlauf*. *Nervenarzt*, 2010; 81:525-530.
- Hales RE, Yudofsky SC, Roberts LW. *Textbook of Psychiatry*. Sixth Edition. American Psychiatric Publishing, Arlington; 2014.
- Hamdani N, Tamouza R, Leboyer M. Immuno-inflammatory markers of bipolar disorder: a review of evidence. *Front Biosci (Elite Ed.)*, 2012; 1;4:2170-2182.

- Hautzinger M, Meyer TD. Bipolare affektive Störungen. Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen; 2011.
- Helal I, Zerelli L, Krid M, ElYounsi F, Ben Maiz H, Zouari B, Adelmoula J, Kheder A. Comparison of C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012; 23(3):477-83.
- Heun R, Maier W. The distinction of bipolar II disorder from bipolar I and recurrent unipolar depression: results of a controlled family study. *Acta Psychiatr Scand*, 1993; 87(4):279-84.
- Hwu HG, Yeh EK, Chang LY. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule. *Acta Psychiatr Scand*, 1989; 79(2):136-47.
- Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine*, 2012; 5:2.
- Kaya MG, Akpek M, Lam YY, Yarlioglu M, Celik T, Gunebakmaz O, Duran M, Ulucan S, Keser A, Oguzhan A, Gibson MC. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: a prospective, multicenter study. *Int J Cardiol*, 2013; 168(2):1154-9.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1994; 51(1):8-19.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62(6):593-602.
- Kleist K. Die Gliederung der neuropsychischen Erkrankungen. *Monatsschr Psychiatr Neurol*, 1953; 125:526-554.
- Kim YH, Choi WJ. The effectiveness of postoperative neutrophils to lymphocytes ratio in predicting long-term recurrence after stomach cancer surgery. *J Korean Surg Soc*, 2012; 83(6):352-9.
- Kraepelin E. Die klinische Stellung der Melancholie. *Mtschr Psychiatr Neurol*,

- 1899a; 6:325-335.
- Kraepelin E. Psychiatrie. 6. Auflage. J.A. Barth, Leipzig; 1899b.
- Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, Kizilarlanoglu C, Etgül S, Halil M, Ulger Z, Cankurtaran M, Ariogul S. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Disord*, 2012; 34(2):69-74.
- Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*, 2010; 71(12):1689-95.
- Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJ. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *Journal of Affective Disorders*, 2012; 141:1-10.
- Lee CK, Kwak YS, Yamamoto J, Rhee H, Kim YS, Han JH, Choi JO, Lee YH. Psychiatric epidemiology in Korea. Part I: Gender and age differences in Seoul. *J Nerv Ment Dis*, 1990; 178(4):242-6.
- Lee CK, Kwak YS, Yamamoto J, Rhee H, Kim YS, Han JH, Choi JO, Lee YH. Psychiatric epidemiology in Korea. Part II: Urban and rural differences. *J Nerv Ment Dis*, 1990; 178(4):247-52.
- Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen. Akademie, Berlin; 1957.
- Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, Liu X, Zhou L, Wang H, Xu Y, Li H, Duan C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio positively correlates to age in healthy population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2014; 00:1-7.
- Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, Dong J, Cheng JW, Liu ZW, Ma L, Lv Y. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2014; 134(10):2403-13.
- Marneros A (Hrsg.). Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen. Thieme, Stuttgart; 1999.
- Marneros A (Hrsg.). Das neue Handbuch der bipolaren und depressiven Erkrankungen. Thieme, Stuttgart; 2004.
- Marneros A, Goodwin FK. Bipolar Disorders. Mixed States, Rapid Cycling and Atypical Forms. Cambridge University Press, Cambridge; 2005.
- Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*, 2013; 74(1):15-25.

- Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.). Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Band 1. Allgemeine Psychiatrie. 4. Auflage. Springer-Verlag GmbH, Berlin; 2011.
- Möller HJ, Laux G, Deister A. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 2013.
- Mühlbacher M, Egger C. Bipolare Erkrankungen. Uni-Med Verlag AG, Bremen; 2009.
- Munkholm K, Vinberg M, Kessing LV. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2013; 144:16-27.
- Orn H, Newman SC, Bland RC. Design and field methods of the Edmonton Survey of psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1988; 338:17-23.
- Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand*, 1966; 194:1-89.
- Perron H, Hamdani N, Faucard R, Lajnef M, Jamain S, Daban-Huard C, Sarrazin S, LeGuen E, Houenou J, Delavest M, Moins-Teisserenc H, Bengoufa D, Yolken R, Madeira A, Garcia-Montojo M, Gehin N, Burgelin I, Ollagnier G, Bernard C, Dumaine A, Henrion A, Gombert A, Le Dudal K, Charron D, Krishnamoorthy R, Tamouza R, Leboyer M. Molecular characteristics of human endogenous retrovirus type-W in schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry*, 2012; 4;2:e201.
- Pichot P. The birth of the bipolar disorder. *Eur Psychiatry*, 1995; 10(1):1-10.
- Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, Eaton WW, Locke BZ. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry*, 1984; 41(10):934-41.
- Robins LN, Regier DA. *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. Free Press, New York; 1991.
- Roda A, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*, 2015; 37(1):3-11.
- Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun*, 2001; 15(4):319-39.
- Semiz M, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Tuman TC, Kayka N, Tosun M. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia.

- Psychiatr Danub, 2014; 26(3):220-5.
- Szádóczy E, Papp ZS, Vitrai J, Ríhmer Z, Füredi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord*, 1998; 50(2-3):153-62.
- ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord*, 2002; 68(2-3):203-13.
- Terayama H, Nishino Y, Kishi M, Ikuta K, Itoh M, Iwahashi K. Detection of anti-Borna Disease Virus (BDV) antibodies from patients with schizophrenia and mood disorders in Japan. *Psychiatry Res*, 2003; 120(2):201-6.
- Thompson WK, Kupfer DJ, Fagiolini A, Scott JA, Frank E. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67(5):783-8.
- Tölle R, Windgassen K. *Psychiatrie*. Springer-Verlag GmbH, Heidelberg; 2012.
- Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord*, 2001; 64(2-3):185-93.
- Tsai SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH. Inflammatory markers and their relationship with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2012; 136(1-2):110-6.
- Tsai SY, Chung KH, Huang SH, Chen PH, Lee HC, Kuo CJ. Persistent inflammation and its relationship to leptin and insulin in phases of bipolar disorder from acute depression to full remission. *Bipolar Disord*, 2014; 16(8):800-8.
- Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E, Sencan M. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int*, 2013; 2013:185317.
- Vernon SW, Roberts RE. Use of the SADS-RDC in a tri-ethnic community survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1982; 39(1):47-52.
- Wells JE, Bushnell JA, Hornblow AR, Joyce PR, Oakley-Browne MA. Christchurch

Psychiatric Epidemiology Study, Part I: Methodology and lifetime prevalence for specific psychiatric disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 1989; 23(3):315-26.

Wernicke C. *Grundrisse der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Thieme, Leipzig; 1906.

Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1992; 241(4):247-58.

World Health Organization, Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V(F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Verlag Hans Huber, Bern; 2008.

World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, 2015*. Online verfügbar unter: <<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>>. [09.06.2015]

Anhang: Projektplan

Vorbereitung

- Anfertigung eines Konzeptformulars
- Anfertigung eines Studienprotokolls
- Einholen eines positiven Ethikvotums der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz

Hauptteil

- Grundlagenerarbeitung
- Literaturrecherche: Pubmed und ScienceDirect (Elsevier)
 - Zentrale Stichworte: NLR
 - NLR and inflammation
 - NLR and physiology
 - NLR and CRP
 - NLR and mood disorders
 - NLR and bipolar disorder
 - Bipolar disorder
 - Bipolar disorder and inflammation
 - Bipolar disorder and crp
 - Bipolar disorder and staging
- Strukturelle Ausarbeitung der Diplomarbeit
- Datenerhebung aus MEDOCS®, Übertragung in SPSS® und Pseudonymisierung der Daten
- Statistische Auswertung der Daten, Erstellung von Tabellen und Diagrammen
- Verfassen der Diplomarbeit