

**Diplomarbeit**

**Einschätzung des kardiovaskulären Risikos  
bei PatientInnen mit bipolar-affektiver Störung**

eingereicht von

**Kristin Gatkowsky**

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische  
Medizin**

unter der Anleitung von

**Ass. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. et scient. med. Eva Reininghaus  
Dr.<sup>in</sup> med. univ. Frederike T. Fellendorf**

Graz, 25.08.2016

## *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 25.08.2016*

*Kristin Gatkowsky eh*

## Danksagungen

Ich möchte mich recht herzlich bei allen Unterstützenden bedanken, die mich in dem Prozess der wissenschaftlichen Abschlussarbeit begleitet haben.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich meiner Betreuerin Frau Ass. Prof. Eva Reininghaus aussprechen, die mich in das wissenschaftliche Arbeiten einführte und mich in den Herausforderungen und Ideen sehr großzügig und ernsthaft unterstützte. Frau Dr. Frederike Fellendorf, als wertvolle Ansprechpartnerin und Zweitbetreuerin, möchte ich für ihre herzliche Hilfe danken.

Ich danke dem gesamten Team der Spezialambulanz für Bipolare Störungen für die angenehme Zeit und für die sehr warmherzige Teamatmosphäre in über zehn Monaten. Frau M. Schmidt und Herrn Dr. H. Schmidt danke ich für die gute Zusammenarbeit in der Sonografie und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Kinderchirurgie-Ambulanz für die freundliche Möglichkeit das Ultraschallgerät auch am Wochenende zu benutzen.

Größter Dank gilt auch der Medizinischen Universität Graz für ihre Unterstützung. Ebenfalls danke ich allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern für ihre Zeit und ihre Bereitschaft an der BIPFAT-Studie teilzunehmen.

Ich danke meinen lieben Eltern Sylvia und Dirk Gatkowsky für ihre großartige Unterstützung in jeglicher Hinsicht und meiner Schwester Colette, die trotz großer Distanz immer nah geblieben ist.

Ein großes Dankeschön gilt Michael C., Ana K., Judith N-D., Dragan S., Philipp R., René P., Nina K., Moritz H., Michael S., Krisztina L., Martin W., Tanja M., Nora K., Jana G., Gregor M., Robert Q., Nina L., Susanne B., Armin B., Martina P., Lukas L., Anne H., Lorenz R., Nicole B., Benedikt R. und Ilir R. für all ihre geduldigen Ohren und ihren Zuspruch in herausfordernden Phasen weiter zu schwimmen mit der Gewissheit bald das Land zu sichtigen.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die bipolar-affektive Erkrankung ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, die mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Eine maßgebliche Ursache dafür sind kardiovaskuläre Ereignisse. Häufig bestehen bei der bipolar-affektiven Erkrankung eine Vielzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten. In der Literatur ist beschrieben, dass Betroffene im Vergleich zu psychisch Gesunden im Durchschnitt 14 Jahre früher eine kardiovaskuläre Erkrankung entwickeln. Dennoch existiert kein standardisiertes Vorgehen kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erfassen und geeignete Präventionsstrategien zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen zu entwickeln.

**Ziel:** Das Ziel war die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei PatientInnen mit einer bipolar-affektiven Störung anhand drei etablierter Prädiktoren: (1) Intima-Media-Dicke, (2) distensibility (Gefäßdehnbarkeit) und (3) dem PROCAM-Risiko-Score

**Methoden:** Unter Verwendung von B-Mode Sonografie wurden bei 47 Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung und 32 Kontrollpersonen die momentanen Intima-Media-Dicken sowie die distensibility der linken beziehungsweise rechten Arteria carotis communis (ACC) ermittelt. Zusätzlich wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren zur Berechnung des PROCAM-Score erfasst (Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Diabetes mellitus Typ 2, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, systolischer Blutdruck, positive kardiovaskulären Familienanamnese).

**Ergebnisse:** Es zeigten sich bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung signifikant erhöhte Intima-Media-Dicken (rechte ACC:  $p = 0,001$ ; linke ACC:  $p < 0,001$ ) und eine signifikant erniedrigte distensibility (rechte ACC:  $p = 0,001$ ; linke ACC:  $p < 0,001$ ). Es bestand eine erhöhte Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren und ein signifikant erhöhter PROCAM-Score ( $p = 0,005$ ) bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung. Zusätzlich ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen den drei Parametern Intima-Media-Dicke, distensibility und PROCAM-Score.

**Conclusio:** Betroffene mit einer bipolar-affektiven Erkrankung wiesen ein höheres kardiovaskuläres Gesamtrisiko, dickere Gefäßwände und eine niedrigere Gefäßdehnbarkeit auf. Dies könnte mit höhergradigen atherosklerotischen Gefäßveränderungen in Verbindung stehen. Eine frühzeitige und kontinuierliche Wahrnehmung der erhöhten kardiovaskulären Vulnerabilität sowie die Umsetzung von präventiven beziehungsweise therapeutischen Maßnahmen ergäben einen wertvollen Benefit für den Krankheitsverlauf, die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Betroffenen.

## Abstract

**Introduction:** Bipolar disorder (BD) affects predominantly changes in a person's mood, energy and ability to function. Compared to general population, patients with BD show a higher prevalence of cardiovascular risk factors and a higher mortality rate. Cardiovascular events seem to be one of the main causes of death in patients with BD. Cardiovascular diseases develop even an average of fourteen years earlier than expected in general population. Nevertheless, there is today no standardized strategy to detect cardiovascular risk factors for patients with BD in order to prevent and reduce unwanted cardiovascular events.

**Objective:** The objective of the study was to assess the cardiovascular risk in patients with BD by using three established predictors: (1) carotid intima media thickness, (2) carotid distensibility and (3) PROCAM risk score.

**Methods:** Forty-seven patients with BD and thirty-two control subjects were examined. B-mode sonography was used to measure the current intima media thickness and the distensibility of left respectively right common carotid artery (ACC). Cardiovascular risk factors (age, gender, smoking, diabetes mellitus, LDL- cholesterol, HDL- cholesterol, triglycerides, systolic blood pressure and family history of cardiovascular disease) were used to calculate the PROCAM risk score (assessment tool for cardiovascular risk).

**Results:** There were significant differences between patients with BD and control subjects in intima-media thickness (right ACC:  $p = 0.001$ ; left ACC:  $p < 0.001$ ) and distensibility of both carotid arteries (right ACC:  $p = 0.001$ ; left ACC:  $p < 0.001$ ). An increased prevalence of cardiovascular risk factors was found as well as a significant increased PROCAM risk score ( $p = 0.005$ ) in those with BD. In addition, there were significant correlations between intima-media thickness, distensibility and PROCAM risk score.

**Conclusion:** The carotid arteries in BD have comparatively thicker vessel walls and a lower vascular distensibility. This could be associated with advanced atherosclerotic changes. Furthermore patients with BD show a higher cardiovascular risk. An early and continuous screening of cardiovascular vulnerability in BD and the implementation of preventive and/or therapeutic measures could result in a better quality of life and lower mortality rates in those, who are affected.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Einleitung.....	1
1.1 Bipolar-affektive Störung.....	1
1.1.1 Epidemiologie, Symptomatik und Diagnostik .....	1
1.1.2 Ätiopathogenese .....	5
1.1.3 Therapie .....	6
1.2 Kardiovaskuläres Risiko bei der bipolar-affektiven Störung.....	8
1.2.1 Intima-Media-Dicke.....	9
1.2.2 Distensibility .....	11
1.2.3 PROCAM-Score.....	12
1.3 Fragestellungen.....	14
2 Methoden und Materialien.....	15
2.1 Stichprobe.....	15
2.2 Untersuchungsablauf.....	17
2.3 Materialien.....	19
2.3.1 Sonografie-Gerät .....	19
2.3.2 Intima-Media-Dicke.....	19
2.3.3 Distensibility .....	21
2.3.4 PROCAM-Score.....	23
2.4 Statistische Auswertung.....	24
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Intima-Media-Dicke im Gruppenvergleich.....	25
3.2 Distensibility im Gruppenvergleich.....	28
3.3 PROCAM-Score im Gruppenvergleich .....	31
3.4 Statistische Zusammenhänge zwischen Intima-Media-Dicke, Distensibility und PROCAM-Score.....	34

4	Diskussion.....	40
4.1	Intima-Media-Dicke und Distensibility, gemessen an der A. carotis communis ..	40
4.2	PROCAM-Score und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	43
4.3	Zusammenhänge zwischen Intima-Media-Dicke, Distensibility und PROCAM-Score .....	46
4.4	Limitationen .....	49
4.5	Conclusio.....	51
5	Literature Cited .....	52
Anhang 1	.....	64

## Glossar und Abkürzungen

ACC	Arteria carotis communis
BMI	Body Mass Index
B-Mode	brightness modulation
DC	distensibility coefficient
EEG	Elektroenzephalogramm
ESC – Score	European Society of Cardiology - Score
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein Cholesterin
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden - Achse
IMT	Intima- media thickness (Dicke)
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein Cholesterin
MRT	Magnetresonanztomographie
PROCAM – Score	Prospective Cardiovascular Münster - Score
$\rho$	Rangkorrelationskoeffizienten rho nach Spearman
SMR	standardisierte Mortalitätsrate
SCORE – Score	Systematic Coronary Risk Evaluation - Score

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Längsschnitt der rechten <i>A. carotis communis</i> im B-mode Bild zur Messung der Intima-Media-Dicke.....	20
<b>Abbildung 2</b> Querschnittsbild der rechten ACC in der Diastole im B-mode Bild auf Höhe der <i>Gl. thyreoidea</i> zur Bestimmung des diastolischen Gefäßdurchmessers .....	22
<b>Abbildung 3</b> Querschnittsbild der rechten ACC in der Systole im B-mode Bild auf Höhe der <i>Gl. thyreoidea</i> zur Bestimmung des systolischen Gefäßdurchmessers .....	22
<b>Abbildung 4</b> Boxplot zur rechten Intima-Media-Dicke im Gruppenvergleich.....	25
<b>Abbildung 5</b> Boxplot zur linken Intima-Media-Dicke im Gruppenvergleich.....	27
<b>Abbildung 6</b> Boxplot der rechten distensibility im Gruppenvergleich .....	29
<b>Abbildung 7</b> Boxplot der linken distensibility im Gruppenvergleich .....	30
<b>Abbildung 8</b> Häufigkeitsverteilung vom PROCAM – Score in den Gruppen .....	33
<b>Abbildung 9</b> Boxplot –Grafiken von a) der rechten Intima-Media-Dicke und der rechten distensibility und von b) der linken Intima-Media-Dicke und der linken distensibility der Gruppe „Bipolar-erkrankt“ .....	34
<b>Abbildung 10</b> Boxplot –Grafiken von a) der rechten distensibility und dem PROCAM-Score und von b) der linken distensibility und dem PROCAM-Score der Gruppe „Bipolar-erkrankt“ .....	36
<b>Abbildung 11</b> Boxplot - Grafiken von a) der rechten Intima-Media-Dicke und dem PROCAM-Score und von b) der linken Intima-Media-Dicke und dem PROCAM-Score der Gruppe „Bipolar-erkrankt“ .....	38

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b> ICD-10 diagnostische Kriterien für eine hypomanische Episode (2) .....	2
<b>Tabelle 2</b> ICD-10 diagnostische Kriterien für manische Episoden (2) .....	3
<b>Tabelle 3</b> ICD-10 diagnostische Kriterien für depressive Episoden (2) .....	4
<b>Tabelle 4</b> deskriptive Statistik der Stichprobe .....	15
<b>Tabelle 5</b> statistische Vergleichbarkeit der Gruppen .....	16
<b>Tabelle 6</b> deskriptive Statistik und Unterschiedlichkeitstestung mittels Mann-Whitney-U-Test der rechten Intima-Media-Dicke im Gruppenvergleich .....	26
<b>Tabelle 7</b> deskriptive Statistik und Unterschiedlichkeitstestung mittels Mann-Whitney-U-Test der linken Intima-Media-Dicke im Gruppenvergleich .....	27
<b>Tabelle 8</b> deskriptive Statistik und Unterschiedlichkeitstestung mittels Mann-Whitney-U-Test der rechten distensibility im Gruppenvergleich .....	29
<b>Tabelle 9</b> deskriptive Statistik und Unterschiedlichkeitstestung mittels Mann-Whitney- U -Test der linken distensibility im Gruppenvergleich .....	30
<b>Tabelle 10</b> deskriptive Statistik der PROCAM –Score Risikofaktoren in den Gruppen .....	32
<b>Tabelle 11</b> deskriptive Statistik und Unterschiedlichkeitstestung mittels Mann-Whitney-U-Test des PROCAM –Score im Gruppenvergleich .....	33
<b>Tabelle 12</b> Rangkorrelationen nach Spearman zwischen rechter Intima-Media-Dicke (IMT), rechter distensibility, linker Intima-Media-Dicke (IMT), linker distensibility in Bezug auf das Alter .....	35
<b>Tabelle 13</b> Unterschiedlichkeitstestung der rechten distensibility in den PROCAM-Score Bereichen im Gruppenvergleich .....	37
<b>Tabelle 14</b> Unterschiedlichkeitstestung der linken distensibility in den PROCAM-Score Bereichen im Gruppenvergleich .....	37
<b>Tabelle 15</b> Unterschiedlichkeitstestung der rechten Intima-Media-Dicke in den PROCAM-Score Bereichen im Gruppenvergleich .....	39
<b>Tabelle 16</b> Unterschiedlichkeitstestung der linken Intima-Media-Dicke in den PROCAM-Score Bereichen im Gruppenvergleich .....	39
<b>Tabelle 17</b> ICD-10 Kodierungen der Bipolaren affektiven Störungen (2) .....	66

## ***Kennst du das auch***

*Kennst du das auch, daß manchesmal  
Inmitten einer lauten Lust,  
Bei einem Fest, in einem frohen Saal,  
Du plötzlich schweigen und hinweggehn mußt?*

*Dann legst du dich aufs Lager ohne Schlaf  
Wie einer, den ein plötzlich Herzweh traf,  
Lust und Gelächter ist verstiebt wie Rauch,  
Du weinst, weinst ohne Halt – Kennst du das auch?*

Hermann Hesse (1901)

# 1 Einleitung

## 1.1 *Bipolar-affektive Störung*

### 1.1.1 **Epidemiologie, Symptomatik und Diagnostik**

Einst wie Hermann Hesse leiden auch heute einige Menschen an krankhaften Stimmungsschwankungen, die eine bipolar-affektive Störung hauptmerklich kennzeichnen. Schätzungsweise sind zwischen 1 % bis 3 % der Gesamtbevölkerung von einer bipolar-affektiven Störung betroffen, dabei scheinen Frauen und Männer gleichhäufig zu erkranken (1). Diese psychische Erkrankung, die den Menschen ganzheitlich betrifft und verschiedenste Lebensbereiche verändert, beginnt teilweise schon in der Adoleszenz beziehungsweise im frühen Erwachsenenalter zwischen 20 und 25 Jahren. Der typische episodenhafte Wechsel von einer gehobenen Stimmungslage, gesteigertem Antrieb und Aktivität in eine gedrückte Stimmungslage, vermindertem Antrieb und Aktivität verbildlicht sich im Ausdruck „die Krankheit mit den zwei Gesichtern“.

Gemäß ICD-10 (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Weltgesundheitsorganisation, Genf, Schweiz) definiert sich die bipolar-affektive Störung durch mindestens zwei in Stimmung und Aktivitätsniveau gegensätzliche Episoden (2). Das Spektrum der bipolar-affektiven Episoden wird im ICD-10 von F31.0 bis F31.9 beschrieben und umfasst hypomanische, manische, depressive und gemischte Episoden, die bei den meisten Erkrankten von beschwerdefreien euthymen Phasen unterbrochen sind (Anhang 1). Ist der episodische Krankheitsverlauf ausschließlich durch hypomanische und depressive Episoden gekennzeichnet und treten absolut keine manischen Episoden auf, entspricht das der Bipolar-II Störung. Bei allen anderen Episodenkonstellationen liegt eine Bipolar-I Störung vor. Ein besonders schneller Episodenwechsel von mindestens 4 Episoden innerhalb von 12 Monaten definiert sich als sogenanntes „rapid cycling“ und geht mit einem frühen Krankheitsbeginn und einem schweren Krankheitsverlauf einher. Schätzungsweise 25% aller bipolar-affektiv Erkrankten entwickeln ein „rapid cycling“ (3, 4).

Generell ist die Dauer von hypomanischen oder manischen Episoden im Vergleich zu depressiven wesentlich kürzer. Die Häufigkeit und Intensität der jeweiligen Episoden ist

individuell unterschiedlich, jedoch scheinen in vielen Fällen depressive Episoden vermehrt aufzutreten. Langzeitstudien zeigen ein Verhältnis von depressiven zu manischen Episoden aller Intensitäten von 3:1 bis 6:1 für die Bipolar-I Störung beziehungsweise von 4:1 bis 14:1 für die Bipolar-II Störung (5, 6). Zusätzlich zeigt sich im Krankheitsverlauf eine Tendenz zu kürzeren Episodenabständen und zu häufigeren depressiven Episoden im höheren Alter (7). In Tabelle 1 und Tabelle 2 sind die diagnostischen Kriterien für hypomanische und manische Episoden nach ICD-10 angeführt. Die Betroffenen zeigen in diesen Episoden der Hochstimmung einen scheinbar unerschöpflichen Tatendrang, gekoppelt mit einem deutlich verminderten Schlafbedürfnis. Sie beginnen selbstüberschätzend viele und meist bis zum persönlichen Ruin gesteigerte Aktivitäten, die von Größenideen begleitet sein können. Dabei scheinen die selbstkritische Überprüfung, die Kritikfähigkeit und die Frustrationstoleranz ebenso wie der Realitätsbezug bis auf ein Minimum reduziert oder gar aufgehoben zu sein. Die Getriebenheit spiegelt sich auch in einem sprunghaften, deutlich beschleunigten Denken wider. Die Betroffenen können sich übertrieben gesprächig, distanzlos, gesellig oder gereizt ihrem Umfeld gegenüber verhalten, oft verbunden mit fatalen beruflichen und sozialen Konsequenzen.

F30.0 Hypomanie	
A	Die Stimmung ist in einem für den Betroffenen deutlich abnormen Ausmaß an mindestens vier aufeinander folgenden Tagen gehoben oder gereizt
	Mindestens <u>drei</u> der folgenden Merkmale müssen vorhanden sein und die persönliche Lebensführung beeinträchtigen:
	1 Gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit
	2 Gesteigerte Gesprächigkeit
B	3 Konzentrationsschwierigkeiten oder Ablenkbarkeit
	4 Vermindertes Schlafbedürfnis
	5 Gesteigerte Libido
	6 Übertriebene Geldausgaben oder andere Arten von leichtsinnigen oder verantwortungslosem Verhalten
	7 Gesteigerte Geselligkeit oder übermäßige Vertraulichkeit
C	Die Episode erfüllt nicht die Kriterien für Manie (F30.1, F30.2), Zykllothymia (F34.0) oder für Anorexia nervosa (F55.0)
D	Die Episode ist nicht auf den Missbrauch psychotroper Substanzen (F1) oder auf eine organische psychische Störung im Sinne des Abschnitts F0 zurückzuführen.

**Tabelle 1** ICD-10 diagnostische Kriterien für eine hypomanische Episode (2)

F30.1 Manie ohne psychotische Symptome F30.2 Manie mit psychotischen Symptomen*	
A	Die Stimmung ist vorwiegend gehoben, expansiv oder gereizt und für die Betroffenen deutlich abnorm. Dieser Stimmungswechsel muss dominieren und mindestens eine Woche anhalten
	Mindestens <u>drei</u> der folgenden Merkmale müssen vorliegen ( <u>vier</u> , wenn die Stimmung nur gereizt ist) und eine <u>schwere</u> Störung der Lebensführung verursachen:
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit</li> <li>2 Gesteigerte Gesprächigkeit, (Rededrang)</li> <li>3 Ideenflucht oder subjektives Gefühl von Gedankenrasen</li> </ol>
B	<ol style="list-style-type: none"> <li>4 Verlust normaler sozialer Hemmungen, was zu einem den Umständen unangemessenen Verhalten führt</li> <li>5 Vermindertes Schlafbedürfnis</li> <li>6 Überhöhte Selbsteinschätzung oder Größenwahn</li> <li>7 Ablenkbarkeit oder andauernder Wechsel von Aktivitäten oder Plänen</li> <li>8 Tollkühnes oder rücksichtsloses Verhalten, dessen Risiken die Betroffenen nicht erkennen z.B. rücksichtsloses Fahren</li> <li>9 Gesteigerte Libido oder sexuelle Taktlosigkeit</li> </ol>
	Fehlen von Halluzinationen oder Wahn, Wahrnehmungsstörungen können aber vorkommen
C	(Die Episode erfüllt nicht gleichzeitig die Kriterien für eine Schizophrenie (F20.0 – F20.3) oder eine schizomanische Störung (F25.0)Wahnideen oder Halluzinationen kommen vor, aber andere als unter F20 aufgelisteten typisch schizophrenen. Wahngedanken sind nicht bizarr oder kulturell unangemessen, bei den Halluzinationen handelt es sich nicht um Rede in der dritten Person oder kommentierende Stimmen. Am häufigsten sind Größen-, Liebes-, Beziehungs- und Verfolgungswahn.) *
D	Die Episode ist nicht auf den Missbrauch psychotroper Substanzen (F1) oder auf eine organische psychische Störung im Sinne des Abschnitts F0 zurückzuführen.

**Tabelle 2** ICD-10 diagnostische Kriterien für manische Episoden (2)

Manche Betroffene beschreiben hypomanische beziehungsweise manische Episoden dennoch im Nachhinein als rauschhaft gesteigertes teilweise sehr angenehmes Erleben, das in depressiven Episoden fehlt. Die diagnostischen Kriterien für eine depressive Episode nach ICD-10 sind in Tabelle 3 dargestellt.

Sie entsprechen den Kriterien für eine unipolare depressive Störung, die fälschlicherweise manchmal die Erstdiagnose für Betroffene mit einer bipolar-affektiven Erkrankung darstellt und einen adäquaten Behandlungsbeginn verzögert (8).

F32.0 leichte depressive Episode <sup>1</sup> F32.1 mittelgradige depressive Episode <sup>2</sup> F32.2 schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome <sup>3</sup> F32.3 schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen <sup>4</sup>	
A	Die depressive Episode sollte mindestens 2 Wochen dauern. Die Episode ist nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen (F1) oder auf eine organische psychische Störung im Sinne des Abschnitts F0 zurückzuführen. <sup>1,2,3,4</sup>
B	Mindestens zwei <sup>1,2</sup> bzw. alle <sup>3,4</sup> der folgenden drei Symptome liegen vor 1 Depressive Stimmung in einem für die Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß, die meiste Zeit des Tages, fast jeden Tag, im Wesentlichen unbeeinflusst von den Umständen und mindestens zwei Wochen anhaltend 2 Interessen-, oder Freudlosigkeit an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren 3 Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit
C	Eins oder mehrere zusätzliche Symptome, sodass die Gesamtzahl aus B und C mindestens vier - fünf <sup>1</sup> , sechs - sieben <sup>2</sup> oder acht <sup>3,4</sup> ergibt: 1 Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühles 2 Unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle 3 Wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid oder suizidales Verhalten 4 Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit 5 Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv) 6 Schlafstörungen jeder Art 7 Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung
D	Keine Halluzinationen, Wahn oder depressiver Stupor <sup>3</sup> (Entweder 1 oder 2) <sup>4</sup> 1 Wahneideen oder Halluzinationen kommen vor, aber andere als die für F20.0 – F20.3 als typisch schizophrenen aufgelisteten. Die Wahngedanken sind nicht bizarr oder kulturell unangemessen, bei den Halluzinationen handelt es sich nicht um Rede in der dritten Person oder kommentierenden Stimmen. Am häufigsten sind depressive Schuld-, hypochondrischer, nihilistischer, Beziehungs- oder Verfolgungswahn 2 Depressiver Stupor Die Kriterien für eine Schizophrenie (F20.0 – F20.3) oder schizodepressive Störung (F25.1) sind nicht erfüllt.

**Tabelle 3** ICD-10 diagnostische Kriterien für depressive Episoden (2)

In dieser depressiven Episode fühlen sich die Betroffenen oft freud-, kraftlos, müde und erschöpft. Sie isolieren sich häufig von ihrem sozialen Umfeld, verlieren das Interesse an normalerweise angenehmen Aktivitäten und gar für sich selbst. Diese Reduktion setzt sich in einem verlangsamten Denken fort, das in schweren Verlaufsformen als Pseudodemenz betitelt werden kann. Manche Betroffene schildern ein besonders quälendes inneres Gefühl der Gefühlsleere. In dieser scheinbar alles umfassenden Hoffnungslosigkeit kommt es häufig zu suizidalen Gedanken und Handlungen. Verschiedene Studien zeigen ein fast 20-mal höheres Suizidrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Schätzungsweise begeht jeder zweite Betroffene mindestens einmal einen Suizidversuch im gesamten Krankheitsverlauf und 15 % - 20 % der bipolar-affektiv Erkrankten versterben durch Suizid (9).

### **1.1.2 Ätiopathogenese**

Die bipolar-affektive Störung gehört zu den 10 häufigsten Gründen einer lebenslangen Beeinträchtigung (10). Dennoch konnte die komplexe Ätiopathogenese bisher nicht entschlüsselt werden. Die Erkenntnisse in neurobiologischen, psychosozialen und genetischen Ansätzen bestärken die Annahme einer multifaktoriell-bedingten Ätiopathogenese.

Familien- und Zwillingsstudien zeigen eine starke genetische Disposition, bei der polygenetische Veränderungen auf verschiedenen chromosomalen Regionen involviert sind (11). Nachgewiesen ist die Vererbung einer Vulnerabilität, die den Ausbruch einer bipolar-affektiven Störung bedingt. Erstgradverwandte von bipolar-affektiv Erkrankten haben ein Risiko von 15 % - 20 % eine bipolar-affektive Erkrankung zu entwickeln. Eineiige Zwillinge erkranken sogar mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 80 %, wenn eine bipolar-affektive Störung bei einem Zwilling vorliegt. Der Krankheitsausbruch kann als eine Dekompensation betrachtet werden, die sich nach dem Vulnerabilität-Stress-Coping-Modell bei einer Konfrontation mit individuell unterschiedlichen biologischen und psychosozialen Stressoren ergibt. Der genetische Hintergrund und die damit verbundene beeinträchtigte Resilienz und die erhöhte Störungsanfälligkeit vergrößern die Bereitschaft zur Dekompensation (12). Neuromolekularbiologische Studien zeigen Instabilitäten in der neuronalen Zellstruktur und Zellfunktion, die zu veränderten Abläufen in Mitochondrien, Endoplasmatischem-Retikulum und dem intrazellulärem Kalziumgehalt führen. Vor allem die Kalziumveränderungen wirken sich auf die Polarisierung und auf die intrazelluläre

Signaltransduktion des Neurons negativ aus (13). Ein weiterer wichtiger ätiologischer Aspekt stellt der Überschuss beziehungsweise der Mangel an monoaminergen, cholinergen und glutamatergen Neurotransmittern dar. Auf diesem Aspekt beruhen die Wirkmechanismen von vielen Medikamenten. Sie greifen in den Metabolismus von Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin und Glutamat ein und erzielen affektstabilisierende Veränderungen. Diskutiert wird auch eine Störung von neuroplastischen Auf- und Abbauprozessen, die von Neurotrophen reguliert werden (14). Zudem zeigt sich besonders in einer bipolaren-depressiven Episode eine neuroendokrine Überaktivität in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN) - Achse. Der in diesem Zusammenhang beobachtete hohe Kortisolspiegel führt zu Störungen im Feedbackmechanismus durch Down-Regulationen von Steroidrezeptoren im Hippokampus und Hypothalamus (15). Auch neuroanatomische Untersuchungen spekulieren über relevante Störungen im kortiko-limbisch-striatalen Netzwerk, sowie über inkonsistente Volumenänderungen in der Amygdala, im Hippocampus und in kortikalen Arealen im präfrontalen und frontalen Bereichen (12). Es zeigen sich zudem zirkadiane Regulationsstörungen, die zum Beispiel eine veränderte Schlafarchitektur bewirken. Hierbei werden veränderte Transkriptionsabläufe in den sogenannten CLOCK-kontrollierten Genen diskutiert (16).

### **1.1.3 Therapie**

In hypomanischen und manischen Episoden ist die Krankheitseinsicht der Betroffenen in den meisten Fällen stark reduziert bis aufgehoben, dies verzögert oder verhindert den Behandlungsbeginn deutlich. Zur Festigung der therapeutischen Beziehung ist die Aufklärung über die Erkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten in der Euthymie wesentlich und begünstigt das Erreichen von gemeinsam getroffenen Zielvereinbarungen. Besonders Behandlungskonzepte die Pharmakotherapie, Psychotherapie und unterstützende Verfahren der Sport-, Bewegungstherapie und Ergotherapie kombinieren, haben sich bewährt (17).

Zur medikamentösen Akutbehandlung einer manischen Episode eignet sich die monotherapeutische Anwendung von Lithium, Valproat, Carbamazepin, und von atypischen Antipsychotika, wie Olanzapin, Quetiapin, Aripiprazol und Risperidon. Führt dies nicht oder nur unzureichend zu einer Symptomreduktion können Kombinationen aus

atypischen Antipsychotika und Lithium oder Valproat hilfreich sein. Bei schweren manischen Zuständen sollte Haloperidol vorübergehend erwogen werden, unter Berücksichtigung der zahlreichen möglichen Nebenwirkungen, vor allem der Gefahr einer extrapyramidalen Symptomatik.

Beim Abklingen der Episode ist die Fortführung einer Rezidivprophylaxe mit Stimmungsstabilisatoren in der Therapie der bipolar-affektiven Störung besonders wichtig. Sie dient im besten Falle der Vermeidung weiterer affektiver Episoden und erhält das Funktionsniveau und die Lebensqualität der Betroffenen maßgeblich. Generell können die Wirkstoffe der Akuttherapie bei guter Verträglichkeit und guter Wirkung als Rezidivprophylaxe fortgeführt werden, wobei vor allem Lithium als Goldstandard gilt. Auch Kombinationen aus Olanzapin mit Lithium oder Valproat und Quetiapin mit Lithium oder Valproat sind sehr effektiv (17).

Zur medikamentösen Behandlung einer bipolar-depressiven Episode ist eine monotherapeutische Anwendung der genannten Stimmungsstabilisatoren empfehlenswert. Sollte ihre antidepressive Wirkung nicht ausreichen, ist die Kombination mit Antidepressiva aus der Gruppe der Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder mit Bupropion sinnvoll. Hierbei ist ein pharmakologisches Feingefühl wesentlich, da besonders bei der monotherapeutischen Anwendung von Antidepressiva eine gewisse Gefahr besteht, eine manische Episode, eine gemischte Episode oder ein „rapid cycling“ auszulösen. Bei schwerer therapieresistenter depressiver Episode, die nicht anders beherrschbar ist, sollte eine Elektrokonvulsionstherapie erwogen werden (17).

Zusätzlich zur Rezidivprophylaxe ist eine begleitende Psychotherapie mit psychoedukativem Schwerpunkt für die Betroffenen sehr wertvoll. Sie steigert die Therapiemotivation und verbessert die krankheitsbezogene Einstellung sowie die soziale Einbindung der Betroffenen in Unterstützungssysteme (18).

Das individuell passende Behandlungsregime für Betroffene zu finden, um adäquat am Leben teilnehmen zu können, stellt eine große Herausforderung dar. Eine Compliance-fördernde Medikamentenwahl sollte viele verschiedene Elemente des individuellen Risikoprofils der Betroffenen, einen bestehenden Kinderwunsch oder eine benötigte Fahrtauglichkeit berücksichtigen. Die Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Wirkstoffe

verursachen nicht unwesentliche metabolische Veränderungen, die oft zu einer Gewichtszunahme führen. Daraus können Herz-Kreislauf schädigende Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas, arterielle Hypertonie hervorgehen. Ein hohes Anliegen ist daher die konsequente und regelmäßige medizinische Betreuung von bipolar-affektiv Erkrankten (12).

## **1.2 Kardiovaskuläres Risiko bei der bipolar-affektiven Störung**

Die bipolar-affektive Störung führt neben einer deutlichen Lebensbeeinträchtigung auch zu einer deutlich reduzierten Lebenserwartung (19). Die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) von bipolar-affektiv Erkrankten liegt bei 3,3 für beide Geschlechter im Vergleich zur Gesamtbevölkerung 1,0 (20). Diese Mortalitätsrate ist wesentlich höher als bei unipolar-depressiv Erkrankten und geht nicht ausschließlich auf unnatürliche Todesursachen zurück. In einer großen Studie von Osby et al., in der die Todesursachen von 15.386 bipolar-affektiv Erkrankten untersucht wurden, zeigte sich, dass die häufigste Todesursache ein kardiovaskuläres oder zerebrovaskuläres Ereignis ist. Die kardiovaskuläre SMR liegt bei 2,0 im Vergleich zur Gesamtbevölkerung 1,0 (21).

Diese hohe Sterblichkeit lässt eine ausgeprägte Anfälligkeit des Herz-Kreislauf-Systems vermuten, die nicht ausschließlich durch die Verabreichung von metabolisch wirksamen Medikamenten begründet werden kann. Bereits vor dem Gebrauch von Antipsychotika und Stimmungsstabilisatoren wurde eine erhöhte kardiovaskulär bedingte Mortalität unter bipolar-affektiv Erkrankten festgestellt (22, 23).

In der Tat weisen bipolar-affektiv Erkrankte überdurchschnittlich viele Risikofaktoren auf, die eine kardiovaskuläre Erkrankung begünstigen. Neben den unveränderlichen Faktoren Alter, Geschlecht und genetischen Dispositionen zeigt sich zusätzlich im Verhaltensmuster eine Tendenz zur Bewegungsarmut, kalorienreicher Ernährungsgewohnheit (24) und ein exzessiver Gebrauch von Nikotin, Alkohol und anderen Drogen, die oft in eine Suchterkrankung übergehen (25, 26).

Weiterhin sind bipolar-affektiv Erkrankte von zahlreichen Komorbiditäten betroffen, die sie durchschnittlich 14 Jahre früher entwickeln im Vergleich zu psychisch gesunden Menschen (27). Es zeigt sich, dass die bipolare Population signifikant häufiger an Übergewicht und Adipositas (24, 28, 29) leidet, sowie häufiger an Diabetes mellitus Typ 2

(30, 31). Außerdem sind arterielle Hypertonie und ihre gravierenden Spätfolgen vermehrt bei bipolar-affektiv Erkrankten zu beobachten. Goldstein et al. konnten in einer Kohortenstudie nachweisen, dass arterielle Hypertonie bei bipolar-affektiv Erkrankten bereits 10 Jahre früher auftritt als in der Grundgesamtheit (27). Zudem zeigen sich ebenfalls gehäuft Schilddrüsenerkrankungen, Angsterkrankungen, Essstörungen (32, 33), Infektionen, Migräne und Zirkulationsstörungen in dieser Population (31, 34).

All diese Komorbiditäten sind Risikofaktoren und erhöhen die Wahrscheinlichkeit kardiovaskulär zu erkranken beziehungsweise ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis wie einen Myokardinfarkt, ein Apoplex oder einen Insult zu erleiden. Sie verschlechtern den Verlauf und die Prognose der bipolar-affektiven Störung und erhöhen den Leidensdruck für die Betroffenen (25, 35, 36). Die frühzeitige Erfassung von Risikofaktoren und die Behandlung der bestehenden Komorbiditäten sind besonders wichtig, scheinen allerdings im klinischen Bereich nur unzureichend umgesetzt zu werden. Bradford et al. konnten in einer Untersuchung zeigen, dass bipolar-affektiv Erkrankte einen erschwerten Zugang zur medizinischen Primärversorgung haben. Aufgefallen ist dabei eine gewisse Zurückhaltung gegenüber PatientInnen mit einer psychischen Erkrankung und eine verminderte Eigeninitiative der Betroffenen medizinische Leistungen in Anspruch zu nehmen. Ein systematisches Vorgehen zur frühzeitigen Erfassung und zur Reduktion beziehungsweise Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren bei bipolar-affektiv Erkrankten fehlt bisher (37–39). Dabei konnten Hatch et al. bereits bei jungen bipolar-affektiv Erkrankten im Alter von 13 - 19 Jahren klinische Korrelate nachweisen, die die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung fördern (40).

Allgemein existieren verschiedene Ansätze zur Einschätzung des individuellen Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen beziehungsweise für kardiovaskuläre Ereignisse. Dies kann über einen „Risiko-Score“ erfolgen, der evaluierte traditionelle Risikofaktoren berücksichtigt. Auch anderen Markern, wie zum Beispiel Herz- und Gefäßparametern, wird ein prädiktiver Wert für die Erkennung einer frühen oder zukünftigen kardiovaskulären Erkrankung zugesprochen (41).

### **1.2.1 Intima-Media-Dicke**

Die Intima-Media-Dicke arterieller Gefäße ist mit vielen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert. Ihre Erhöhung geht oft mit arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes

mellitus, Adipositas und einem Nikotinkonsum einher (42, 43). Die Intima und Media, zwei Schichten der arteriellen Gefäßwand, scheinen eine wertvolle Rolle in der Prädiktion eines kardiovaskulären Ereignisses zu spielen.

Die Intima bezeichnet die innerste zum Gefäßlumen hingewandte Schicht und setzt sich aus einem einschichtigen Plattenepithel, das einer Basallamina aufliegt und einem anschließenden subendothelialen Raum zusammen, der vorwiegend aus extrazellulärer Matrix und vereinzelt Immunzellen besteht.

Die Media bezeichnet die mittlere Gefäßschicht und setzt sich aus mehreren Lagen an glatten Muskelzellen zusammen, die von elastischen Fasern ummantelt sind. Die Media wird einerseits von der Membrana elastica interna, die eine Abgrenzung zur Intima schafft und andererseits von der Membrana elastica externa, die sie zur äußeren Gefäßschicht abgrenzt, umgeben. Die äußere Gefäßschicht bildet die Adventitia. Bestehend aus kollagenen und elastischen Fasern, bettet sie das Gefäß schützend in die Umgebung ein und versorgt es durch kleinste Blutgefäße und Nerven (44).

Diese zwei Gefäßschichten, dargestellt im B-Mode Ultraschall, liefern valide Hinweise auf frühe pathologische Gefäßveränderungen. Letztere entstehen unter anderem durch kleinste Endothelschädigungen und einer anschließenden Einlagerung von Low-Density-Lipoprotein (LDL) - Cholesterin. Verschiedene Mediatoren organisieren des Weiteren Entzündungsprozesse und führen insgesamt zu atherosklerotischen Plaque-Bildungen. Dieser chronische progrediente Prozess geht mit einer Gefäßwandverdickung einher, durch die Proliferation von großen Mengen an Kollagenfasern. Diese werden von glatten Muskelzellen produziert, die in die Intima eingewandert sind. Die Gefäßwandverdickung wird von einer zunehmenden Abnahme der Gefäßdehnbarkeit begleitet (45, 46).

Die pathologischen Gefäßveränderungen sind deutlich mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (47). Um sie geeignet zu erfassen, hat sich die Karotidsonografie etabliert. Sie ist eine nicht-invasive, sanfte und kostengünstige Methode die Intima-Media-Dicke zu messen und spiegelt zuverlässig die Gefäßstruktur und indirekt auch die Gefäßfunktion wider (40, 48). Chambless et al. zeigten unter Verwendung der Daten der ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)-Studie auch eine zuverlässige Vorhersagekraft der Intima-Media-Dicke für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, besonders in Kombination mit anderen Risikofaktoren (41). Diese Aussage bestätigt sich in vielen anderen Studien (42, 49, 50), sodass die Intima-Media-Dicke ein zuverlässiger Marker für frühe

pathologische Gefäßveränderungen ist und zudem eine wertvolle Ergänzung in der Risikoeinschätzung für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis bietet (46, 51, 52).

Eine verdickte Intima-Media-Schicht stellt dabei selbst einen unabhängigen Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung dar und sollte in die Entscheidung für präventive oder therapeutische Maßnahmen mit einbezogen werden (48).

### **1.2.2 Distensibility**

Die distensibility bezeichnet die Gefäßdehnbarkeit von elastischen Arterien wie der Arteria carotica communis (ACC). Sie ergibt sich aus den relativen Änderungen der Gefäßdurchmesser in Abhängigkeit der Druckverhältnisse während des Herzzyklus. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Dehnbarkeit wesentlich durch das dynamische Verhältnis von Elastin- und Kollagenanteilen in der mittleren Gefäßschicht bestimmt wird. Die Gefäßdehnbarkeit ermöglicht nach dem Windkessel-Model die Umwandlung eines pulsatilen Blutflusses in einen kontinuierlichen Blutstrom (53).

Sie ist ein zuverlässiger Parameter zur Erfassung von pathologischen Gefäßveränderungen. Van Popele et al. zeigten eine valide Prädiktion der distensibility gegenüber atherosklerotischen Veränderungen in einer Untersuchung an über 3000 TeilnehmerInnen der Rotterdam Studie (54). Dabei lag eine signifikant geringere Gefäßdehnbarkeit bei Personen mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen vor. Die atherosklerotischen Entzündungsprozesse führen zu einer deutlichen Störung des Elastin-Kollagen Verhältnisses. Der Elastin-Anteil nimmt durch strukturelle Veränderungen kontinuierlich ab und ist dem vermehrten Kollagenanteil unterlegen. Diese Vermehrung wird von glatten Muskelzellen erzeugt, die während des atherosklerotischen Entzündungsprozesses von der Media in die Intima einwandern. Solche Veränderungen führen zu einer zunehmenden Abnahme der Gefäßdehnbarkeit, die unter der Anwesenheit von kardiovaskulären Risikofaktoren stärker auftritt, als im natürlichen Alterungsprozess (54–56). Bank et al. zeigten eine verstärkte Funktionsminderung des Elastins unter dem kardiovaskulären Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 2 (55). Der Risikofaktor arterielle Hypertonie vermindert ebenfalls die Gefäßdehnbarkeit, dabei besteht eine gegenseitige negative Beeinflussung. Zum einen induziert die arterielle Hypertonie durch einen verstärkten Dehnungsdruck auf die Arterienwand die Neubildung von Kollagenfasern (56), zum

anderen fördert eine verminderte Gefäßdehnbarkeit die Entstehung oder das Fortschreiten einer arteriellen Hypertonie (53).

Der enge Zusammenhang mit etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich auch in der Studie von Riley et al., die die Gefäßdehnbarkeit der ACC per Ultraschallmessungen bei 109 jungen Erwachsenen untersuchten. Hierbei fanden sie signifikante Assoziationen zu den Risikofaktoren Triglyzeride, LDL - Cholesterin, systolischem Blutdruck, und positiver kardiovaskulärer Familienanamnese, die auch unabhängig vom Alter, Geschlecht und ethischer Zugehörigkeit bestehen blieben (57).

Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Gefäßdehnbarkeit als ein verlässlicher Prädiktor in der Einschätzung für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse gewertet werden kann (58, 59).

### **1.2.3 PROCAM-Score**

Zur Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos hat sich die Berechnung eines Gesamtrisikos bewährt, das viele verschiedene Risikofaktoren berücksichtigt. Dadurch kann eine wesentlich höhere Aussagekraft erreicht werden, als in der Beurteilung von einzelnen Risikofaktoren (60, 61).

Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko beschreibt die prozentuale Wahrscheinlichkeit ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis wie einen Myokardinfarkt oder einen Apoplex in den nächsten zehn Jahren zu erleiden. Diese Risikobestimmung geht aus Langzeitstudien hervor und berechnet sich aus Faktoren, die mit diesen Ereignissen zusammenhängen beziehungsweise die diese Ereignisse sehr wahrscheinlich hervorgerufen haben. In der Berechnung der Risiko-Scores spielen nicht-modifizierbare Risikofaktoren wie Alter und Geschlecht, sowie modifizierbare Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Ernährung, Bewegungsverhalten, Blutdruck und metabolische Faktoren eine Rolle. Um eine prädiktive Stärke zu gewährleisten, unterliegen Risikofaktoren bestimmten Kriterien. Sie sollten unabhängig voneinander das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen und in einem standardisierten Vorgehen einfach bestimmbar sein (62). Mittlerweile haben sich zahlreiche kardiovaskuläre Risiko-Scores etabliert. Der älteste Score ist der Framingham-Risk-Score an dem sich andere Score-Algorithmen oft orientieren. Auch der European Society of Cardiology (ESC)-Score, der Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)-

Score und der Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM)-Score sind in ihrer Anwendung akzeptiert (63, 64).

Der hier verwendete PROCAM-Algorithmus resultiert aus der PROCAM-Studie mit 23.616 TeilnehmerInnen, die im Jahre 1979 begann und im Laufe der Zeit immer wieder überprüft und verbessert wurde. Zu Beginn der Studie lag der Schwerpunkt in der prädikativen Einschätzung von kardiovaskulären Ereignissen und wurde später auf Prädiktion von zerebrovaskulären Ereignissen erweitert (65, 66). In diesem Score werden ausschließlich unabhängige, altersstandardisierte Risikofaktoren berücksichtigt, deren prädiktive Aussagekraft in einer Folgestudie mit 5386 Personen von Assmann et al. erneut bestätigt wurde. Dabei zeigte sich in einem Zeitraum von 10 Jahren eine AUC (Area under curve) von 82,9 % von den tatsächlich beobachteten und den vorhergesagten kardiovaskulären Ereignissen (67). Insgesamt gehen die Werte von LDL-Cholesterin, High-Density-Lipoprotein (HDL) - Cholesterin, Triglyzeride und vom systolischen Blutdruck in die Berechnung ein. Auch das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer positiven kardiovaskulären Familienanamnese und eines Nikotinkonsums wird berücksichtigt, sowie das Alter und das Geschlecht der Person. Der Risikofaktor Body-Mass-Index (BMI) wurde nicht mit einbezogen, aufgrund einer festgestellten Abhängigkeit von anderen Risikofaktoren. Der Einfluss des BMI auf das kardiovaskuläre Gesamtrisiko konnte durch die anderen Risikofaktoren vollständig erklärt werden und scheint das Gesamtrisiko nur über diese Risikofaktoren und somit nur indirekt zu beeinflussen (68).

In der Berechnung eines Gesamtrisikos zeigen die verschiedenen Scores minimale Abweichung untereinander. Hense et al. zeigten in einer Vergleichsuntersuchung, dass der Framingham-Risk-Score das kardiovaskuläre Risiko in der europäischen Population leicht überschätzt (69). Raiko et al. zeigten in einer großen finnischen Studie von 2204 Erwachsenen, dass sich die Voraussagefähigkeit des Framingham-Risk-Score, des SCORE-Score und des PROCAM-Score minimal unterscheiden (70). Diese minimalen Unterschiede führen allerdings nicht zu einer Über- oder Unterlegenheit zwischen den Scores, sondern gehen auf den Bezug auf unterschiedliche epidemiologische Populationen und auf die unterschiedliche Schwerpunktsetzung der einzelnen Score-Algorithmen zurück (63). Insgesamt identifizieren sie verlässlich besonders kardiovaskulär gefährdete aber aktuell asymptomatische Personengruppen und bieten eine wertvolle Entscheidungshilfe in der Initialisierung von präventiven oder therapeutischen Maßnahmen (71).

### **1.3 Fragestellungen**

Es gibt nur wenige Studien die das kardiovaskuläre Risiko bei PatientInnen mit bipolar-affektiver Störung unter Verwendung verschiedenster Methoden beurteilen. Diese Arbeit untersucht das kardiovaskuläre Risiko bei PatientInnen mit bipolar-affektiver Störung anhand einer erstmalig verwendeten Kombination von Gefäßparametern und einem Risiko-Score. Benutzt wurden die etablierten Prädiktoren (1) Intima-Media-Dicke, (2) die distensibility (Gefäßdehnbarkeit) - beide gemessen an der ACC - sowie der (3) PROCAM-Score, zur Berechnung eines kardiovaskulären Gesamtrisikos.

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

1. Gibt es einen Unterschied in der Intima-Media Dicke der rechten beziehungsweise linken ACC zwischen Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung und gesunden Kontrollpersonen?
2. Zeigt sich zwischen Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung und gesunden Kontrollpersonen eine unterschiedliche distensibility der rechten beziehungsweise linken ACC?
3. Weisen Betroffene mit einer bipolar-affektiven Erkrankung einen unterschiedlichen PROCAM-Score im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke und der distensibility und zeigt sich dieser auch bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung?
5. Besteht eine Assoziation zwischen der distensibility und dem PROCAM-Score und zeigt sich dieser auch bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung?
6. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke und dem PROCAM-Score und besteht dieser auch bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung?

## 2 Methoden und Materialien

### 2.1 Stichprobe

Die Fragestellungen wurden im Rahmen der BIPFAT-Studie der Spezialambulanz für Menschen mit bipolar affektiver Erkrankung an der Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin des LKH-Universitätsklinikums Graz untersucht. Das für diese Arbeit betrachtete Kollektiv umfasste 79 Personen, die sich in eine Kontrollgruppe „Kontrollen-gesund“ (n=32) und eine Patientengruppe „Bipolar-erkrankt“ (n=47) aufteilten. Zur Bestimmung der Intima-Media Dicke, distensibility (Dehnbarkeit) und des PROCAM-Scores wurden Frauen und Männer im Alter von 23 Jahren bis 74 Jahren eingeschlossen. Das Kollektiv war zum Zeitpunkt der Messungen frei von akuten kardiovaskulären Ereignissen, wie einem Myokardinfarkt, einem hämorrhagischen Infarkt oder einem apoplektischer Insult. Die deskriptive Statistik ist in Tabelle 4 und die statistische Vergleichbarkeit der Gruppen im Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI in Tabelle 5 aufgeführt.

N=79	Kontrollen-gesund		Bipolar-erkrankt	
	N (%)		N (%)	
Anzahl	32		47	
Geschlecht weiblich	17 (53,1)		19 (40,4)	
männlich	15 (46,9)		28 (59,6)	
	M ± SD	Median (IQR <sub>Q1-Q3</sub> )	M ± SD	Median (IQR <sub>Q1-Q3</sub> )
Alter [Jahren]	37,6 ± 14,9	30,0 (27,5 - 45,5)	41,3 ± 11,6	41,0 (30,0 - 49,0)
Körpergewicht [kg]	73,1 ± 17,1	68,5 (60,0 - 87,0)	78,2 ± 13,3	81,0 (68,0 - 89,0)
Körpergröße [m]	1,73 ± 0,1	1,73 (1,65 - 1,82)	1,74 ± 0,8	1,73 (1,68 - 1,80)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,5 ± 5,0	22,5 (20,5 - 26,7)	25,6 ± 3,2	25,7 (23,6 - 27,9)

**Tabelle 4** deskriptive Statistik der Stichprobe

	Tests			
	$\chi^2$	df	p	
Geschlecht	1,238	1	0,266	
	t	df	p	
	Alter [Jahren]	-1,223	77	0,223
	Körpergewicht [kg]	-1,470	77	0,146
	Körpergröße [m]	-0,898	77	0,372
	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-1,189	77	0,238

**Tabelle 5** statistische Vergleichbarkeit der Gruppen

Für die BIPFAT-Studie galten bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien für alle PatientInnen und Kontrollpersonen.

Die Einschlusskriterien für die PatientInnen umfassten eine diagnostizierte Bipolar-I Störung oder eine diagnostizierte Bipolar-II Störung, jeweils in einer gegenwärtigen euthymen Phase. Dies wurde anhand der Young Mania Rating Scale und der Hamilton Rating Scale for Depression beurteilt, die jeweils in den Auswertungen den Punktwert 7 beziehungsweise den Punktwert 10 nicht überschreiten durften. Ausschlusskriterien für die PatientInnen waren ein schwerer Drogen- und/ oder Alkoholabusus, angeborene Intelligenzminderung, gegenwärtige schwere depressive Episode, gegenwärtige hypomanische oder manische Episode, dementielle Entwicklung bei einem Mini Mental Status unter 20 Punkten, vorliegende andere schwere psychische oder hirnorganische Erkrankungen und Zustand nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma.

Einschlusskriterium für die Kontrollpersonen war das Fehlen einer psychiatrischen Erkrankung bei der Person selbst und im ersten Verwandtschaftsgrad. Ausschlusskriterium für die Kontrollpersonen war demzufolge eine vorliegende schwere psychiatrische Erkrankung bei der Person selbst, beziehungsweise im ersten Verwandtschaftsgrad.

Die BIPFAT-Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt (EK 24 - 123 ex 11/12).

## **2.2 Untersuchungsablauf**

Jede teilnehmende Person gab ihr schriftliches Einverständnis zur Studie nach einer ausführlichen Aufklärung über die Möglichkeit zur Teilnahme und zum Inhalt beziehungsweise zum Ablauf der Studie. Die an der BIPFAT-Studie teilnehmenden Kontrollpersonen wurden hauptsächlich über „Mundpropaganda“ rekrutiert. Die teilnehmenden PatientInnen wurden vorwiegend während einer ambulanten oder einer stationären Behandlung am LKH-Universitätsklinikum für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin rekrutiert.

Nach Einschluss der teilnehmenden Person erhoben Mitarbeitende der BIPFAT-Studie zahlreiche Daten, die nicht alle zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei PatientInnen mit bipolar-affektiver Störung herangezogen wurden. Die Untersuchungen der BIPFAT-Studie wurden an zwei zeitlich nahe gelegenen Terminen durchgeführt. Begonnen wurde mit einer nüchternen venösen Blutabnahme mittels Butterfly-Vacuetten® - System zur Bestimmung verschiedenster Laborparameter. Unter anderen waren es Parameter wie Blutbild mit Differentialblutbild, Nierenparameter, HbA1c, Glukose, Entzündungsparameter, Transaminasen, Pankreasparameter, Gerinnungsparameter, verschiedene Biomarker und speziell für diese Arbeit bedeutend LDL - Cholesterin, HDL - Cholesterin und Triglyzeride. Die laboratorische Auswertung der Blutproben erfolgte am klinischen Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik des Universitätsklinikums Graz.

Anschließend folgte die Registrierung soziodemographischer Daten durch Befragung der teilnehmenden Person. Hierbei wurden beispielsweise Angaben zum Erwerbsstatus, zur Schulbildung und zum Familienstand erhoben. Zudem wurden das Alter, das Geschlecht, der aktuelle Nikotinkonsum, eigene Vorerkrankungen und Erkrankungen in der Familienanamnese erfasst. Dabei waren insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen von Interesse wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Myokardinfarkt, hämorrhagischer Infarkt oder apoplektischer Insult.

Zur Erhebung der anthropometrischen Daten wurden von allen TeilnehmerInnen der Hüft- und Taillenumfang gemessen und für diese Arbeit wiederum bedeutend das Körpergewicht und die Körpergröße ermittelt. Das Körpergewicht wurde auf 0,5 Kilogramm (kg) genau bestimmt und die Körpergröße auf 1cm genau bemessen. Aus beiden lässt sich der BMI in  $\text{kg/m}^2$  berechnen, mittels Division aus dem Körpergewicht und der quadrierten Körpergröße.

Nach einer fünf minütigen Ruhephase in sitzender Position wurde der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Pulsfrequenz gemessen. Hierfür wurde das vollautomatische Blutdruckmessgerät bosomedicus uno (medicus uno, Bosch und Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland) verwendet.

Von allen bipolaren StudienpatientInnen wurden speziell klinische Daten erhoben, die sich auf die bipolar-affektive Störung beziehen. Diese klinischen Daten beziehen sich unter anderem auf Medikation, Phasenverlauf, Art der Behandlungen, Suizidalität und Suchtverhalten.

Zudem fand eine Kognitive Testung statt, zur Beurteilung der Aufmerksamkeit, Lernfähigkeit, der exekutiven Funktionen und der Gedächtnisfunktion.

Alle Studienteilnehmenden erhielten Fragebögen zum Lifestyle und zum Aktivitätsverhalten und wurden mittels nicht invasiver Bildgebung untersucht. Diese nicht invasiven Bildgebungen beinhalteten ein Elektroenzephalogramm (EEG), eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels und eine Karotidsonographie. Die beiden letztgenannten Untersuchungen wurden aus organisatorischen Gründen meist an einem anderen zeitnahen Termin durchgeführt.

Die Karotidsonographie zur Bestimmung der Intima-Media Dicke und der distensibility (Gefäßdehnbarkeit) wurde von der Diplomandin selbst und einem Internisten ausgeführt. Zur Vereinheitlichung der Ausführung richteten sich die Sonografie-Untersuchungen nach einem speziell dafür angefertigten Sonografie-Manual.

## **2.3 Materialien**

### **2.3.1 Sonografie-Gerät**

Für alle sonografischen Karotidenuntersuchungen wurde das Sonografie-Gerät „iU-22“ (iU-22, Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) verwendet.

Sonografiert wurde in der „Carotis-Grundeinstellung“ des Gerätes unter Verwendung eines 5 - 12 MHz Linearschallkopfes. Diese Frequenz besitzt eine Gewebseindringtiefe von circa 2,5 cm bis 4 cm und ist damit für die Darstellung der oberflächlich gelegenen Karotiden geeignet. Bei einem Linearschallkopf sind die Piezokristalle auf einer Geraden angeordnet. Die damit geschaffene parallele Schallaussendung erzeugt eine hochauflösende Darstellung in der Nähe mit eingeschränkter Auflösung in der Tiefe. Bei jeder Karotidensonografie wurde der systolische und diastolische Blutdruck ermittelt, wiederum mittels des vollautomatischen Blutdruckmessgerätes boso medicus uno (boso medicus uno, Bosch und Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland). Die Durchführung der Untersuchung fand in Rückenlage statt, in extendierter und lateralflexionierter Kopfstellung zur Gegenseite der jeweils untersuchten Karotide. Alle Untersuchungsbilder wurden nach der Speicherung auf der Festplatte des Sonografie-Gerätes ins Krankenhausinformationssystem des LKH Universitätsklinikum Graz eingespielt. Anschließend wurde jedes Bild von der Diplomandin am PC ausgewertet. Hierfür wurde der RadiAnt DICOM-Viewer (RadiAnt DICOM Viewer für Windows, Version 3.0.2., Medixant, Poznan, Polen) benutzt.

### **2.3.2 Intima-Media-Dicke**

Die Sonografie-Untersuchung fand zunächst an der rechten ACC und nachfolgend an der linken ACC statt. Dabei wurde die ACC im Längsschnitt im B-mode Bild so eingestellt, dass sich die Bifurkation wie in der Abbildung 1 darstellt. Diese Einstellung wurde anschließend als Bildfolge mehrerer Einzelbilder gespeichert. Die B-mode (brightness modulation) ist ein zweidimensionales Echtzeitbild verschiedener Grautöne, die die reflektierten und gestreuten Echoamplituden der einzelnen Grenzflächen verschiedener Gewebestrukturen codieren.

Im B-mode Bild ist ein sehr deutlicher echoarmer Bereich sichtbar, der das Gefäßlumen darstellt. Darauf folgend zeigen sich zwei sehr echoreiche Linien, die einen eher echoärmeren Zwischenraum einschließen. Dieser Komplex wird als Intima-Media-Dicke definiert (50).

Zur Berücksichtigung der systolischen und diastolischen Druckverhältnisse im Gefäß, wurden alle Messungen in der Diastole durchgeführt. Dies wurde durch einen geringeren Gefäßdurchmesser in der betrachteten Bilderfolge der einzelnen Karotide bestimmt. Die Intima-Media-Dicke wurde mehrmals in zwei festgelegten Bereichen und stets an der Schallkopf-fernen (unteren) Gefäßwand der ACC gemessen. Die zwei festgelegten Bereiche liegen circa 1 cm und 2 cm proximal der Bifurkation. Aus diesen Messwerten wurde mittels Mittelwertberechnung für alle Studienteilnehmenden eine durchschnittliche Intima-Media-Dicke der rechten ACC beziehungsweise der linken ACC bestimmt.



**Abbildung 1** Längsschnitt der rechten *A. carotis communis* im B-mode Bild zur Messung der Intima-Media-Dicke

### 2.3.3 Distensibility

Die distensibility (Dehnbarkeit) ist ein Maß für die Elastizität eines Gefäßes. Sie beschreibt die mechanische Fähigkeit auf unterschiedliche Druckverhältnisse reagieren zu können und wird als ein Ausdruck für die Gefäßdehnbarkeit in Abhängigkeit zum systolischen und diastolischen Herzzyklus betrachtet (72). Sie lässt sich durch die Formel des distensibility-coefficient (DC) berechnen:

$$DC = \frac{2\Delta D/D}{\Delta P} \quad [10^{-3}/kPa]$$

$\Delta D$  stellt die Differenz aus dem systolischen und diastolischen Gefäßdurchmesser der ACC dar.  $D$  ist der diastolische Gefäßdurchmesser der ACC und  $\Delta P$  ist der Pulsdruck. Dieser berechnet sich aus der Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck (73).

Die Messungen der Gefäßdurchmesser der linken und rechten ACC wurden im B-mode Bild durchgeführt. Die ACC wurde im Querschnittsbild auf Höhe der Glandula thyreoidea dargestellt, die als anatomischer Orientierungspunkt für die Gefäßdurchmesser-Messung im Herzzyklus festgelegt worden ist. Diese Darstellung ist in Abbildung 2 und in Abbildung 3 sichtbar. Der Gefäßdurchmesser definiert sich als Abstand zwischen den beiden Gefäßwänden, die sich als echoreiche Linien darstellen und das Gefäßlumen umschließen. Die Gefäßwand an sich wird dabei nicht mitgemessen.

Das Querschnittsbild der ACC wurde im Herzzyklus für eine Minute aufgezeichnet, um anschließend den diastolischen Durchmesser und den systolischen Durchmesser des Gefäßes zu identifizieren. Der systolische Gefäßdurchmesser definiert sich als größte Ausdehnung in der aufgezeichneten Videobilderfolge und der diastolische Gefäßdurchmesser als kleinste Ausdehnung. Die Messungen erfolgten von mehreren Herzzyklen und wurden durch Mittelwertberechnung zusammengefasst, sodass von allen Studienteilnehmenden ein systolischer und diastolischer Gefäßdurchmesser für die linke ACC beziehungsweise ein systolischer und diastolischer Gefäßdurchmesser für die rechte ACC bestimmt worden ist. Zur Ermittlung des Pulsdruckes wurde nach der Karotidsonographie der systolische und diastolische Blutdruck im Liegen gemessen.

Aus dem arithmetischen Mittel von diesem Blutdruckwerten und dem ermittelten Blutdruck in der vorausgegangen Untersuchung am ersten Termin, ergab sich für jeden

Studienteilnehmenden ein Wert für den Pulsdruck. Unter Gebrauch der Formel des distensibility - Koeffizienten, lieferten diese berechneten Größen insgesamt einen Wert für die distensibility der rechten ACC beziehungsweise einen Wert für die distensibility der linken ACC.



**Abbildung 2** Querschnittsbild der rechten ACC in der Diastole im B-mode Bild auf Höhe der Gl. thyroidea zur Bestimmung des diastolischen Gefäßdurchmessers



**Abbildung 3** Querschnittsbild der rechten ACC in der Systole im B-mode Bild auf Höhe der Gl. thyroidea zur Bestimmung des systolischen Gefäßdurchmessers

### **2.3.4 PROCAM-Score**

Der PROCAM-Score wurde mittels online Rechner der Assmann Stiftung für Prävention berechnet (74). Er geht aus der PROCAM Langzeit-Studie von 1979 bis 1983 hervor und beschreibt das prozentuale Risiko in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu entwickeln. Hierbei werden 9 kardiovaskuläre Risikofaktoren in unterschiedlicher Gewichtung betrachtet, um einen individuellen Prozentwert für das bestehende kardiovaskuläre Gesamtrisiko zu berechnen. Diese Berechnungen gelten für Frauen und Männer zwischen 20 und 75 Jahren (65).

Ein Risikofaktor stellt das Alter in Jahren dar, gemessen zum Zeitpunkt der sonografischen Karotidenuntersuchung. Ein Weiterer ist das Geschlecht der teilnehmenden Person, unterschieden in weiblich und männlich. Die nächsten Risikofaktoren, in dichotomer Bewertung in Form von ja und nein erfasst, beschreiben das Vorliegen eines diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2, das Vorliegen eines aktuellen Zigarettenkonsums und das Vorliegen einer positiven Familienanamnese. Diese positive Familienanamnese bestand, wenn die teilnehmende Person das Vorhandensein von Myokardinfarkt, oder hämorrhagischer Infarkt oder apoplektischer Insult in der Familie des ersten Verwandtschaftsgrades bejahte. Alle diese Variablen wurden mittels Befragung erhoben, während der Erfassung der soziodemographischen Daten im Rahmen der BIPFAT-Studie. Ein weiterer Faktor ist der systolische Blutdruck in mmHg, bestimmt als arithmetisches Mittel aus den Blutdruckmessungen nach der Karotidensonografie und in der vorausgegangenen Untersuchung am ersten Termin. Die Laborparameter LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride in mg/dl werden als weitere Risikofaktoren in die Berechnung miteinbezogen. Diese Werte wurden für jede Person aus der Laboranalyse der vorausgegangenen nüchternen venösen Blutentnahme entnommen.

Alle Werte der einzelnen Risikofaktoren wurden in den PROCAM-score-online-Rechner der Assmann-Stiftung für Prävention für jede Studienteilnehmerin und für jeden Studienteilnehmer zweimalig eingegeben, um eine korrekte Übertragung zu gewährleisten. So ergab sich für jede Person ein momentanes kardiovaskuläres Gesamtrisiko in Prozent, berechnet nach dem PROCAM-Score.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. IBM Corp., Armonk, NY) berechnet. Die Deskriptive der einzelnen Variablen erfolgte mittels Mittelwert und Standardabweichung beziehungsweise mittels Median und Interquartilsabstand (IQR). Die untersuchten Variablen zeigten in der Überprüfung keine sichere Normalverteilung, daher wurden non-parametrische Testverfahren zur Überprüfung der Fragestellungen angewendet.

Zur Überprüfung möglicher signifikanter Unterschiede der Variablen Intima-Media-Dicke, distensibility (Dehnbarkeit) und PROCAM-Score zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben benutzt. Die Korrelationen zwischen den Variablen wurden mittels Rangkorrelationskoeffizienten  $\rho$  (rho) nach Spearman beschrieben. Die Testverfahren wurden zweiseitig ausgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Intima-Media-Dicke im Gruppenvergleich

Die Intima-Media-Dicke der rechten ACC und der linken ACC wird jeweils getrennt betrachtet und auf einen statistischen Unterschied zwischen und innerhalb der Gruppen geprüft.

Die Intima-Media-Dicke der rechten ACC wird als rechte Intima-Media-Dicke bezeichnet. Der deskriptive Vergleich der rechten Intima-Media-Dicke innerhalb der Gruppen „Kontrollen-gesund“ und „Bipolar-erkrankt“ ist in Abbildung 4 und Tabelle 6 dargestellt. Die Kontrollgruppe wies eine durchschnittliche rechte Intima-Media-Dicke von 0,047 cm auf, die bipolar-affektiv Erkrankten zeigten eine durchschnittliche rechte Intima-Media-Dicke von 0,051 cm. Dieser beobachtete Unterschied, dass bipolar-affektiv Erkrankte eine höhere rechte Intima-Media-Dicke aufwiesen, war signifikant ( $Z_U = -3,348$ ,  $p = 0,001$ ).

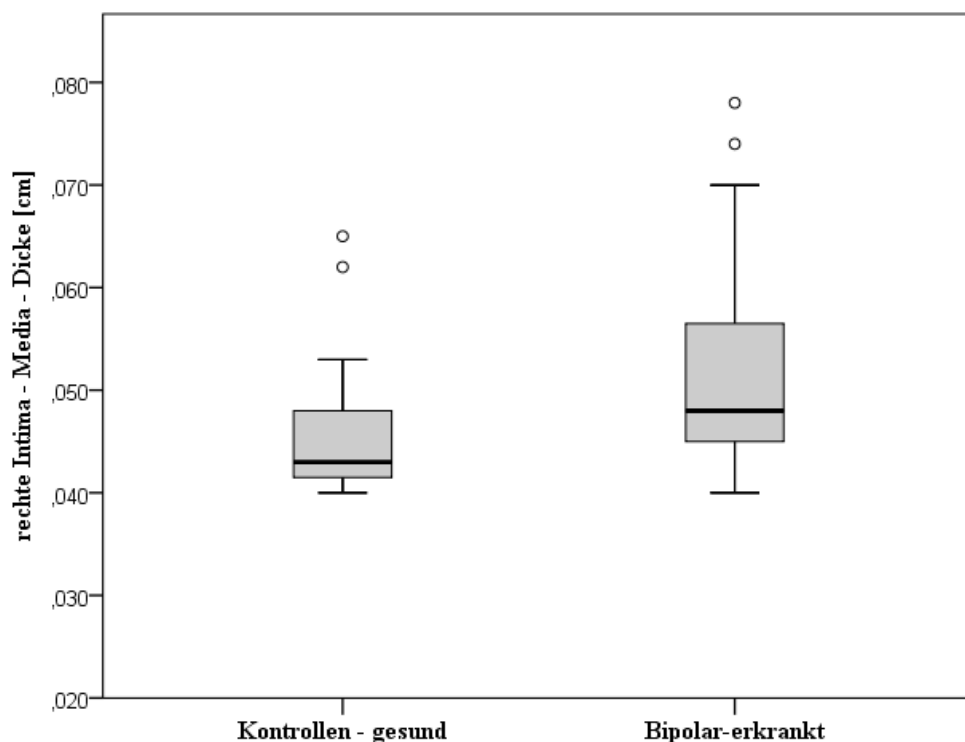


Abbildung 4 Boxplot zur rechten Intima-Media-Dicke im Gruppenvergleich

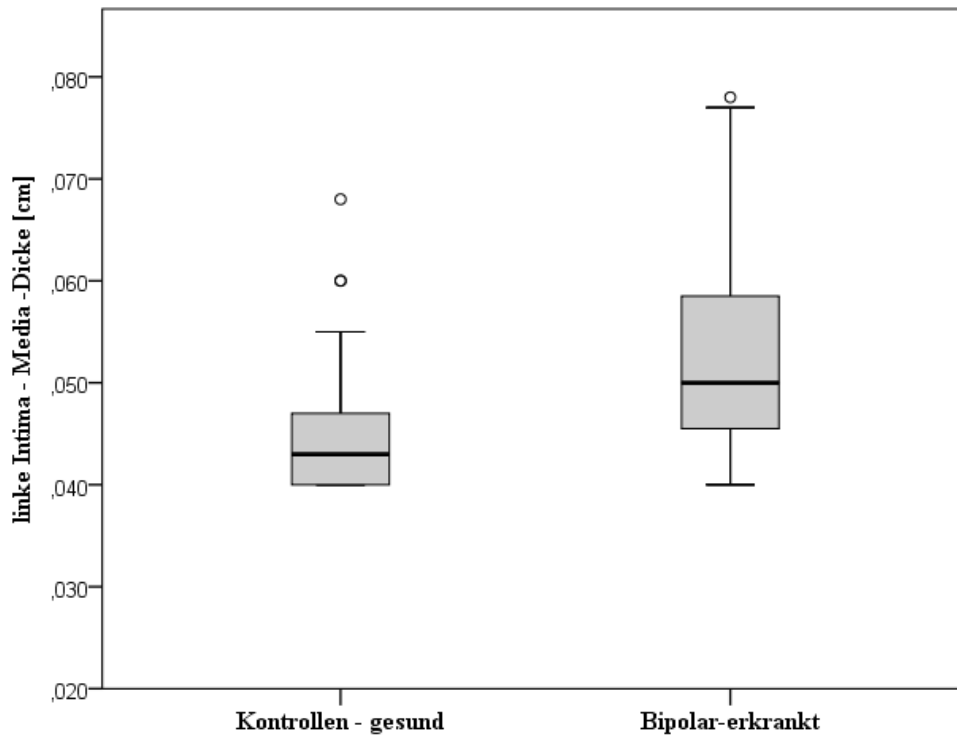
	Kontrollen - gesund	Bipolar -erkrankt
	rechte Intima - Media Dicke [cm]	
M ± SD	0,047 ± 0,009	0,051 ± 0,009
Median (IQR Q1-Q3)	0,043 (0,042 -0,048)	0,048 (0,045 -0,057)
Minimum	0,040	0,040
Maximum	0,074	0,078
	Mann - Whitney - U Test	
Z <sub>U</sub>	-3,348	
p	0,001	

**Tabelle 6** deskriptive Statistik und Unterschiedlichkeitstestung mittels Mann-Whitney-U-Test der rechten Intima-Media-Dicke im Gruppenvergleich

Die Intima-Media-Dicke der linken ACC wird als linke Intima-Media-Dicke bezeichnet und in Abbildung 5 und Tabelle 7 deskriptiv aufgeführt.

Hierbei zeigte sich ein ähnliches Ergebnis wie bei der rechten Intima-Media-Dicke. Die bipolar-affektiv Erkrankten hatten eine signifikant höhere linke Intima-Media-Dicke ( $Z_U = -3,858$ ,  $p < 0,001$ ). Diese lag durchschnittlich bei 0,052 cm, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die eine durchschnittliche linke Intima-Media-Dicke von 0,046 cm aufwies.

Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern, allerdings nur in der Gruppe der bipolar-affektiv Erkrankten. Im Vergleich zwischen Frauen und Männern, besaßen bipolar-erkrankte Männer eine höhere linke ( $Z_U = -2,053$ ,  $p = 0,040$ ) und eine höhere rechte ( $Z_U = -2,183$ ,  $p = 0,029$ ) Intima-Media-Dicke verglichen zu bipolar-erkrankten Frauen. Bei den Kontrollen fand sich kein signifikanter Unterschied.



**Abbildung 5** Boxplot zur linken Intima-Media-Dicke im Gruppenvergleich

	Kontrollen - gesund	Bipolar -erkrankt
	linke Intima - Media Dicke [cm]	
M ± SD	0,046 ± 0,008	0,052 ± 0,009
Median (IQR Q1-Q3)	0,043 (0,040 -0,047)	0,050 (0,045 -0,059)
Minimum	0,040	0,040
Maximum	0,070	0,078
	Mann - Whitney - U Test	
Z <sub>U</sub>	-3,858	
p	< 0,001	

**Tabelle 7** deskriptive Statistik und Unterschiedlichkeitstestung mittels Mann-Whitney-U-Test der linken Intima-Media-Dicke im Gruppenvergleich

### **3.2 Distensibility im Gruppenvergleich**

Die berechnete distensibility der rechten ACC und linken ACC, jeweils als rechte und linke distensibility im Folgenden benannt, wird getrennt betrachtet und im Gruppenvergleich auf Unterschiede untersucht. Niedrige Werte der distensibility spiegeln dabei eine geringere Dehnbarkeit der Gefäßwand wider.

Die rechte distensibility ist in Abbildung 6 und Tabelle 8 beschrieben und zeigte im Gruppenvergleich einen Durchschnittswert von 36 [ $10^{-3}/\text{kPa}$ ] bei den Kontrollen und von 27 [ $10^{-3}/\text{kPa}$ ] bei den bipolar-affektiv Erkrankten. Diese besaßen eine statistisch signifikant niedrigere rechte distensibility im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $Z_U = -3,231$ ,  $p = 0,001$ ).

Die linke distensibility verhielt sich der rechten distensibility sehr ähnlich. Die statistischen Ergebnisse sind in der Abbildung 7 und in der Tabelle 9 angeführt.

Die Kontrollen wiesen durchschnittlich einen Wert von 36 [ $10^{-3}/\text{kPa}$ ] auf und die bipolar-affektiv Erkrankten einen Durchschnittswert von 27 [ $10^{-3}/\text{kPa}$ ]. Die im Vergleich zu den Kontrollen beobachtete niedrigere linken distensibility bei bipolar-affektiv Erkrankten war signifikant in der Testung ( $Z_U = -3,510$ ,  $p < 0,001$ ).

Zudem bestand innerhalb der Gruppe der bipolar-affektiv Erkrankten ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern ( $Z_U = -4,292$ ,  $p < 0,001$ ), wobei die bipolar-erkrankten Männer eine niedrigere rechte distensibility hatten. Dieser signifikante Geschlechtsunterschied zeigte sich auch bei der linken distensibility im ähnlichen Ausmaße. Die bipolar-affektiv erkrankten Männer hatten eine deutlich niedrigere linke distensibility im Vergleich zu den bipolar-affektiv erkrankten Frauen ( $Z_U = -4,130$ ,  $p < 0,001$ ). Innerhalb der Kontrollgruppe bestand kein Unterschied zwischen den Geschlechtern.

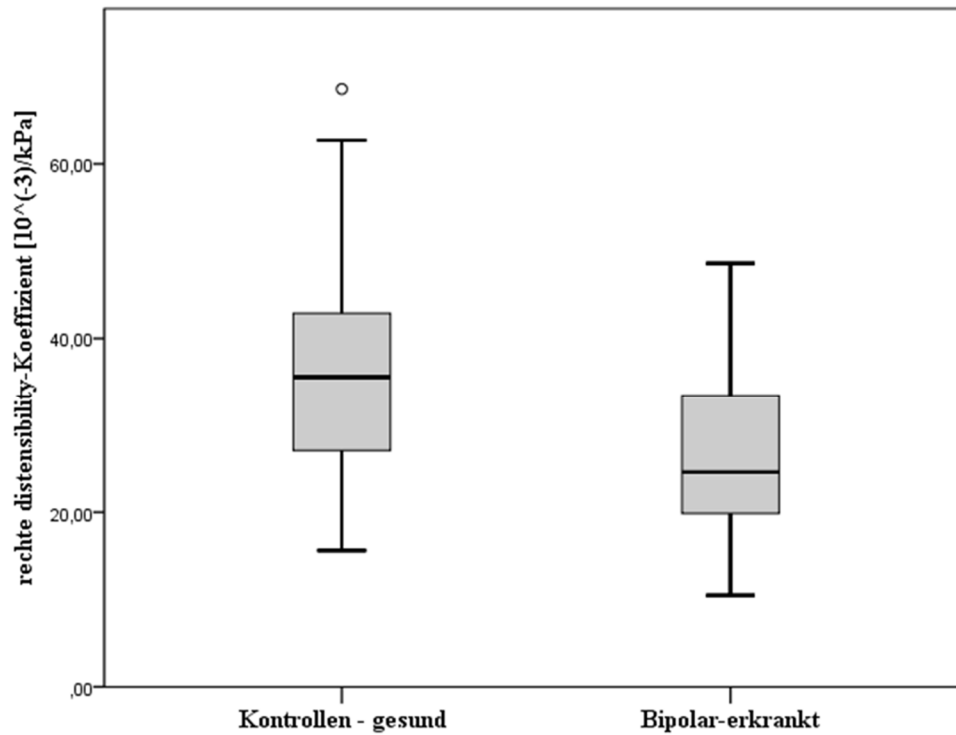


Abbildung 6 Boxplot der rechten distensibility im Gruppenvergleich

	Kontrollen - gesund	Bipolar -erkrankt
	rechter distensibility - Koeffizient [ $10^{-3}/\text{kPa}$ ]	
M $\pm$ SD	35,94 $\pm$ 12,82	26,89 $\pm$ 8,49
Median (IQR $_{Q1-Q3}$ )	35,57 (26,83 - 42,91)	24,61 (19,66 - 33,46)
Minimum	15,62	10,48
Maximum	68,58	48,61
	Mann - Whitney - U Test	
Z <sub>U</sub>	-3,231	
p	0,001	

Tabelle 8 deskriptive Statistik und Unterschiedlichkeitstestung mittels Mann-Whitney-U-Test der rechten distensibility im Gruppenvergleich

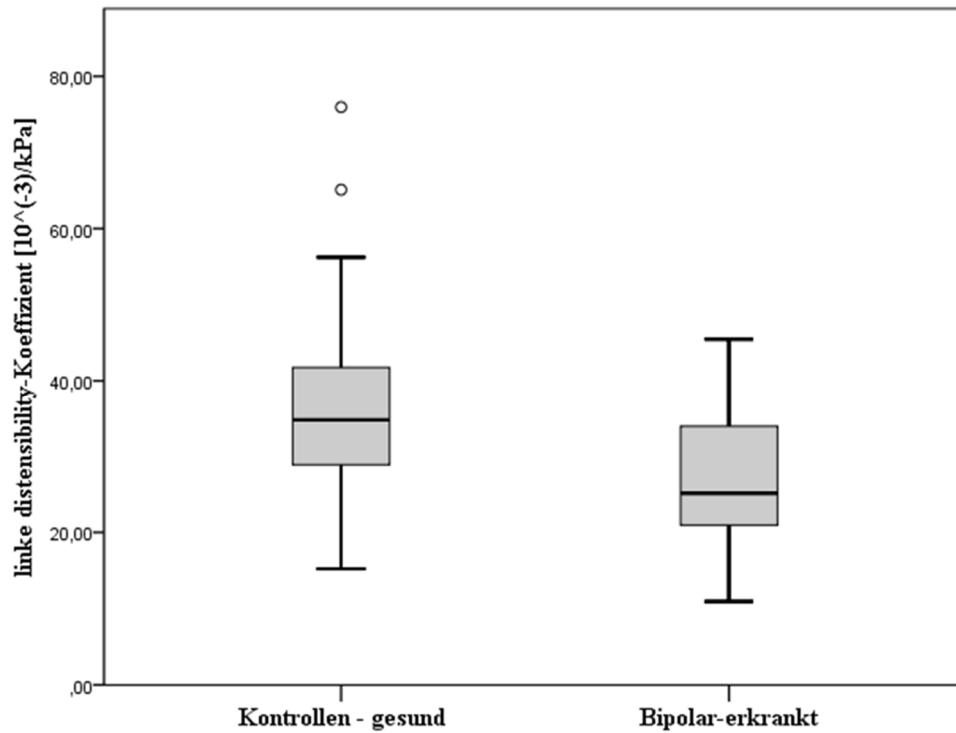


Abbildung 7 Boxplot der linken distensibility im Gruppenvergleich

	Kontrollen - gesund	Bipolar -erkrankt
	linker distensibility - Koeffizient [ $10^{-3}/\text{kPa}$ ]	
M $\pm$ SD	36,31 $\pm$ 12,96	26,81 $\pm$ 8,32
Median (IQR $Q_1$ - $Q_3$ )	34,75 (28,46 - 41,80)	25,13 (20,89 - 33,96)
Minimum	15,23	10,93
Maximum	75,95	45,48
	Mann - Whitney - U Test	
Z <sub>U</sub>	-3,510	
p	< 0,001	

Tabelle 9 deskriptive Statistik und Unterschiedlichkeitstestung mittels Mann-Whitney- U - Test der linken distensibility im Gruppenvergleich

### **3.3 PROCAM-Score im Gruppenvergleich**

Der berechnete PROCAM-Score Prozentwert wurde zwischen den Gruppen „Kontrollen-gesund“ und „Bipolar-erkrankt“ verglichen und auf Unterschiede getestet.

Er ergibt sich aus 9 kardiovaskulären Risikofaktoren. Die deskriptive Statistik der einzelnen Faktoren im Gruppenvergleich ist in der Tabelle 10 angeführt. Es zeigte sich, dass bipolar-affektiv Erkrankte häufiger von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen sind und häufiger aktiv rauchen im Vergleich zu den Kontrollen. Zudem wiesen bipolar-affektiv Erkrankte häufiger eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse auf und einen durchschnittlich höheren systolischen Blutdruck als die Personen der Kontrollgruppe. In den Blutparametern bei den bipolar-affektiv Erkrankten zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere LDL-Cholesterin- und Triglyzerid-Werte, sowie niedrigere HDL-Cholesterin-Werte. Allerdings ergab sich nur im HDL-Cholesterin-Wert ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $Z_U = -2,548$ ,  $p = 0,010$ ).

Zur Erfassung der absoluten Häufigkeiten des PROCAM-Scores wurde dieser in klinisch relevante Bereiche eingeteilt und in Abbildung 8 graphisch im Gruppenvergleich abgebildet. Hierbei zeigten 78,13 % der Kontrollen und 46,81 % der bipolar-affektiv Erkrankten ein Gesamtrisiko unter einem Prozent. 18,75 % der Kontrollen und 34,04 % der bipolar-affektiv Erkrankten zeigten ein Gesamtrisiko zwischen einem und zehn Prozent. 3,13 % der Kontrollen und 19,15 % der bipolar-affektiv Erkrankten zeigten ein Gesamtrisiko über zehn Prozent.

Der PROCAM-Score Prozentwert war bei bipolar-affektiv Erkrankten signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe. Er ist in seiner statistischen Charakteristika in der Tabelle 11 für beide Gruppen dargestellt. 75 % der Kontrollpersonen erreichten mit ihrer Risikofaktorenkonstellation nach dem PROCAM-Score ein Gesamtrisiko von 0,48 % oder weniger. Im Vergleich dazu, erzielten 75 % der bipolar-affektiv Erkrankten ein Gesamtrisiko von 4,06 % oder weniger. Dieser Gruppenunterschied erwies sich im Mann-Whitney-U-Test als signifikant ( $Z_U = -2,80$ ,  $p = 0,005$ ).

Ein weiterer signifikanter Unterschied ergab sich zwischen Frauen und Männer innerhalb beider Gruppen. Dabei lagen bipolar-affektiv erkrankte Männer ( $Z_U = -3,524$ ,  $p < 0,001$ )

und gesunde Männer ( $Z_U = -3,244$ ,  $p = 0,001$ ) in ihren PROCAM-Score Prozentwerten signifikant höher im Vergleich zu Frauen beider Gruppen.

	Kontrollen - gesund		Bipolar - erkrankt	
	N (%)		N (%)	
	32		47	
Geschlecht: weiblich	17 (53,1)		19 (40,4)	
männlich	15 (46,9)		28 (59,6)	
Diabetes mellitus: ja	1 (3,1)		5 (10,6)	
nein	31 (96,9)		42 (89,4)	
Raucher: ja	3 (9,4)		23 (48,9)	
nein	29 (90,6)		24 (51,1)	
pos. Fam.-anamnese: ja	19 (59,4)		30 (63,8)	
nein	13 (40,6)		17 (36,2)	
	M ± SD	Median (IQR <sub>Q1-Q3</sub> )	M ± SD	Median (IQR <sub>Q1-Q3</sub> )
Alter [Jahren]	37,6 ± 14,9	30,0 (27,5 - 45,5)	41,3 ± 11,6	41,0 (30,0 - 49,0)
syst. RR [mmHg]	120 ± 13	120 (109 - 128)	124 ± 14	124 (114 - 131)
LDL-Chol [mg/dl]	104 ± 26	99 (83 - 118)	120 ± 43	116 (79 - 147)
HDL-Chol [mg/dl]	65,0 ± 18	62 (53 - 75)	55,0 ± 17	52 (45 - 63)
TG [mg/dl]	109 ± 74	83 (67 - 129)	135 ± 82	120 (76 - 159)

Abkürzungen: pos. Fam.-anamnese = positive Familienanamnese, syst. RR = systolischer Blutdruck, LDL-Chol = Low-Density-Lipoprotein Cholesterin, HDL-Chol = High-Density-Lipoprotein Cholesterin, TG = Triglyzeride

**Tabelle 10** deskriptive Statistik der PROCAM –Score Risikofaktoren in den Gruppen

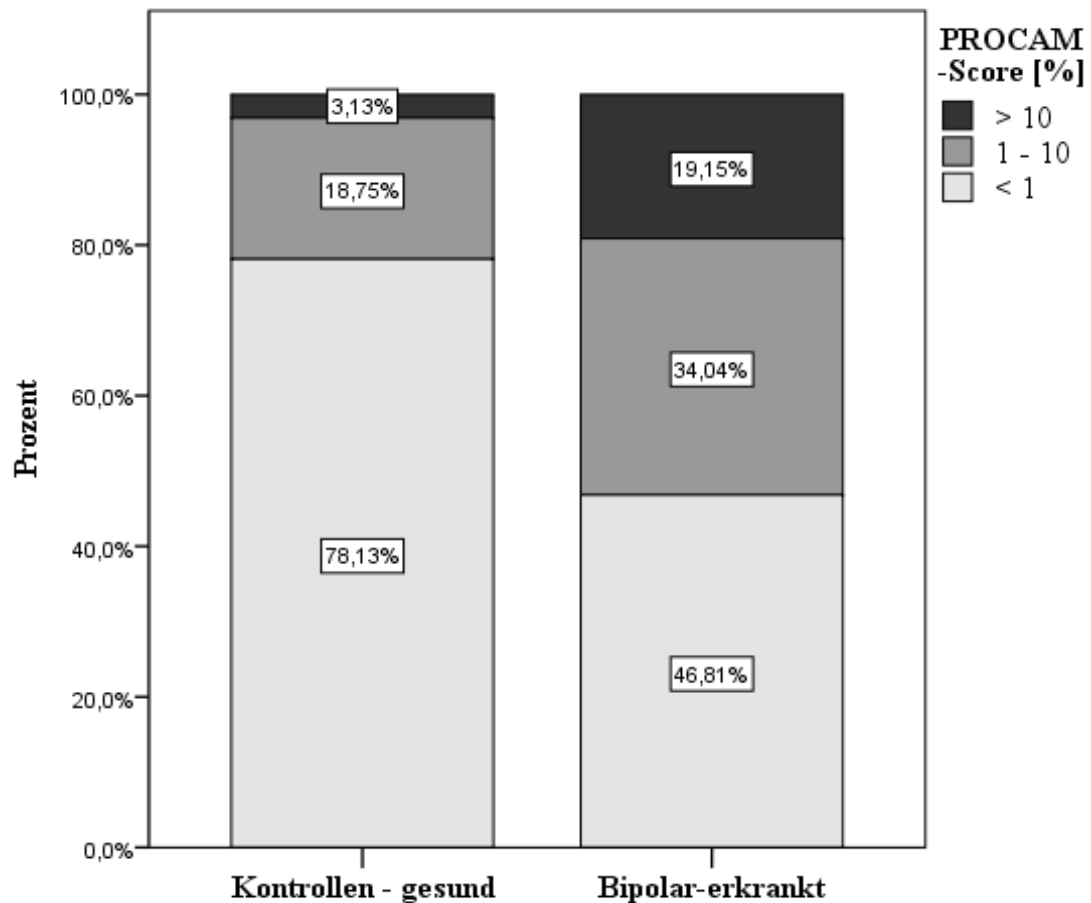


Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung vom PROCAM – Score in den Gruppen

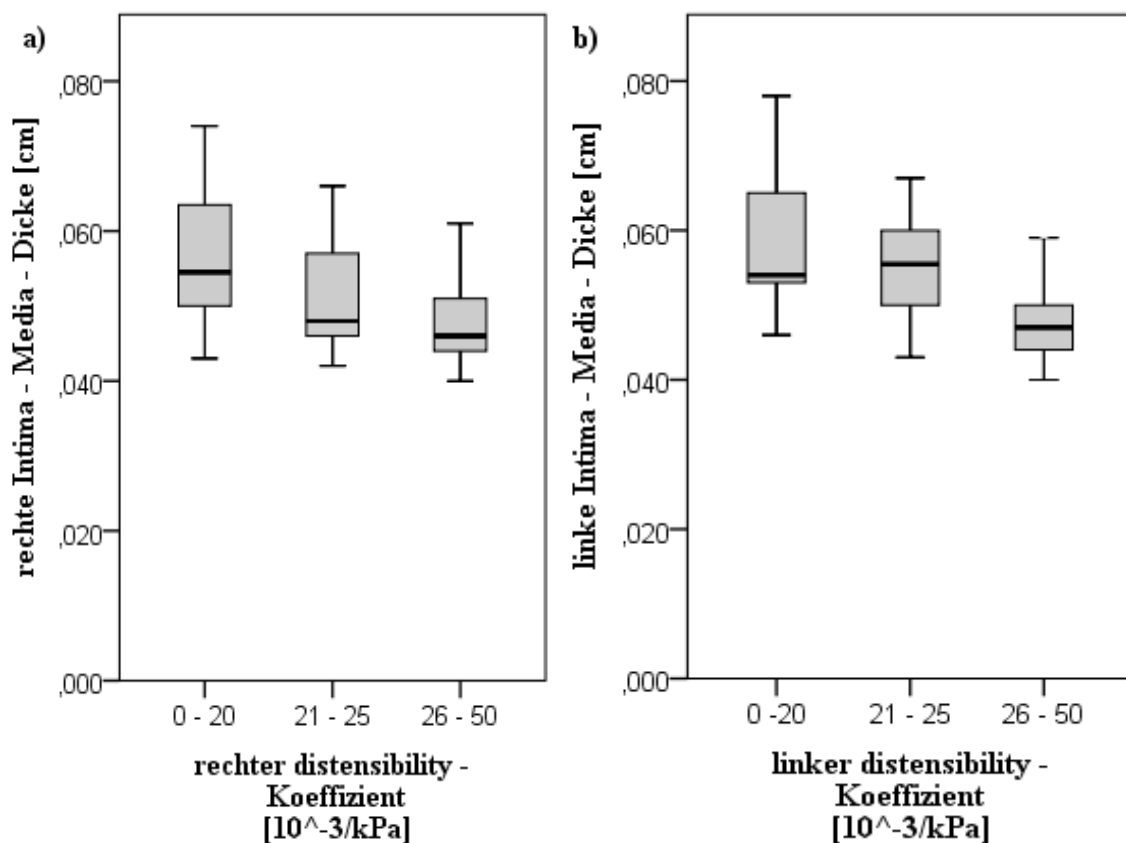
	Kontrollen - gesund	Bipolar - erkrankt
	PROCAM - Score [%]	PROCAM-Score [%]
M ± SD	1,60 ± 4,15	4,69 ± 7,88
Median (IQR Q1-Q3)	0,04 ( 0,01 - 0,48)	1,09 (0,06 - 4,06)
Minimum / Maximum	0,00 / 21,61	0,00 / 34,90
	Mann-Whitney-U Test	
Z <sub>U</sub>	-2,80	
p	0,005	

Tabelle 11 deskriptive Statistik und Unterschiedlichkeitstestung mittels Mann-Whitney-U Test des PROCAM –Score im Gruppenvergleich

### 3.4 Statistische Zusammenhänge zwischen Intima-Media-Dicke, Distensibility und PROCAM-Score

Die bivariaten Korrelationen nach Spearman zwischen den Variablen wurden im gesamten Kollektiv und innerhalb der Gruppen „Kontrollen-gesund“ und „Bipolar-erkrankt“ durchgeführt. Grafisch dargestellt wurden nur die Korrelationen innerhalb der Gruppe der bipolar-affektiv Erkrankten.

Die Zusammenhangsüberprüfung zwischen der Intima-Media-Dicke und der distensibility erfolgte getrennt nach den Körperseiten rechts und links. Insgesamt war eine Zunahme der Intima-Media-Dicke bei abnehmender distensibility zu beobachten.



**Abbildung 9** Boxplot –Grafiken von a) der rechten Intima-Media-Dicke und der rechten distensibility und von b) der linken Intima-Media-Dicke und der linken distensibility der Gruppe „Bipolar-erkrankt“

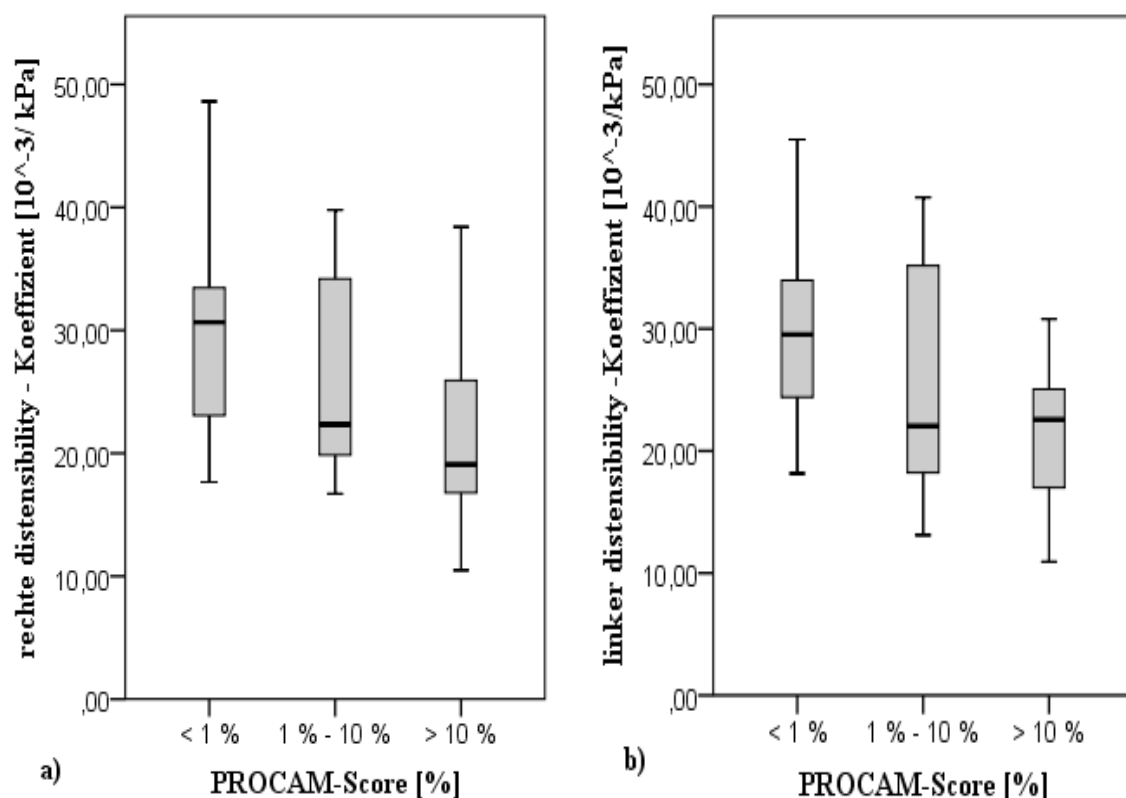
Die rechte Intima-Media-Dicke korrelierte im Kollektiv signifikant negativ mit der rechten distensibility ( $\rho = -0,533$ ,  $p < 0,001$ ). Dieser signifikante Zusammenhang zeigte sich auch innerhalb der Kontrollgruppe ( $\rho = -0,433$ ,  $p = 0,013$ ) und auch innerhalb der Gruppe der bipolar-affektiv Erkrankten ( $\rho = -0,419$ ,  $p = 0,003$ ). Ein ähnliches Ergebnis ergab sich in der Zusammenhangsüberprüfung zwischen der linken Intima-Media-Dicke und der linken distensibility. Die linke Intima-Media-Dicke korrelierte im Kollektiv signifikant negativ mit der linken distensibility ( $\rho = -0,562$ ,  $p < 0,001$ ). Dieser signifikante Zusammenhang fand sich auch innerhalb der Kontrollgruppe ( $\rho = -0,448$ ,  $p = 0,010$ ) und auch bei den bipolar-affektiv Erkrankten ( $\rho = -0,433$ ,  $p = 0,002$ ). Die Abbildung 9 zeigt die indirekten Zusammenhänge zwischen den Variablen Intima-Media-Dicke und distensibility in der Gruppe der bipolar-affektiv Erkrankten. Beide Variablen zeigten außerdem eine signifikante starke Korrelation zum Alter, dargestellt in Tabelle 12.

Spearman Rho		Gesamt N = 79	Kontrollen-gesund N = 32	Bipolar-erkrankt N = 47
		Alter [Jahren]		
rechte IMT [cm]	rho	0,768	0,681	0,751
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
rechter distensibility-Koeffizient [ $10^{-3}/\text{kPa}$ ]	rho	-0,437	-0,406	-0,298
	p	< 0,001	0,021	0,042
linke IMT [cm]	rho	0,768	0,809	0,72
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
linker distensibility-Koeffizient [ $10^{-3}/\text{kPa}$ ]	rho	-0,43	-0,458	-0,305
	p	< 0,001	0,008	0,037

**Tabelle 12** Rangkorrelationen nach Spearman zwischen rechter Intima-Media-Dicke (IMT), rechter distensibility, linker Intima-Media-Dicke (IMT), linker distensibility in Bezug auf das Alter

Im Kollektiv und in beiden Gruppen zeigte sich mit zunehmendem Alter ein Anstieg der rechten und linken Intima-Media-Dicke, während die rechte und linke distensibility abfiel.

In der Überprüfung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der rechten distensibility und dem PROCAM-Score, ergab sich eine negative Korrelation zwischen beiden Variablen. Diese war sowohl im Kollektiv ( $\rho = -0,548$ ,  $p < 0,001$ ), als auch in der Kontrollgruppe ( $\rho = -0,406$ ,  $p = 0,021$ ) und in der Gruppe der bipolar-affektiv Erkrankten ( $\rho = -0,496$ ,  $p = 0,001$ ) signifikant. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in der Zusammenhangstestung zwischen der linken distensibility und dem PROCAM-Score. Hierbei stellte sich ebenfalls eine signifikant negative Korrelation zwischen den beiden Variablen im Kollektiv ( $\rho = -0,558$ ,  $p < 0,001$ ), in der Kontrollgruppe ( $\rho = -0,540$ ,  $p = 0,001$ ) und in der Gruppe der bipolar-affektiv Erkrankten ( $\rho = -0,461$ ,  $p = 0,001$ ) dar. Die Abbildung 10 zeigt die indirekten Zusammenhänge dieser Variablen in der Gruppe der bipolar-affektiv Erkrankten.



**Abbildung 10** Boxplot –Grafiken von a) der rechten distensibility und dem PROCAM-Score und von b) der linken distensibility und dem PROCAM-Score der Gruppe „Bipolar-erkrankt“

Es zeigte sich, dass die distensibility beider Körperseiten abnahm, während der PROCAM-Score und somit das Gesamtrisiko zunahm. Die bipolar-affektiv Erkrankten mit einem Gesamtrisiko über 10 % wiesen zudem eine signifikant kleinere distensibility auf im Vergleich zu bipolar-affektiv Erkrankten mit einem Gesamtrisiko unter 1 % (rechts:  $Z_U = -2,307$ ;  $p = 0,021$ / links:  $Z_U = -2,198$ ;  $p = 0,028$ ). Dies konnte in der Kontrollgruppe nicht beobachtet werden. Diese Unterschiede sind in der Tabelle 13 und in der Tabelle 14 dargestellt.

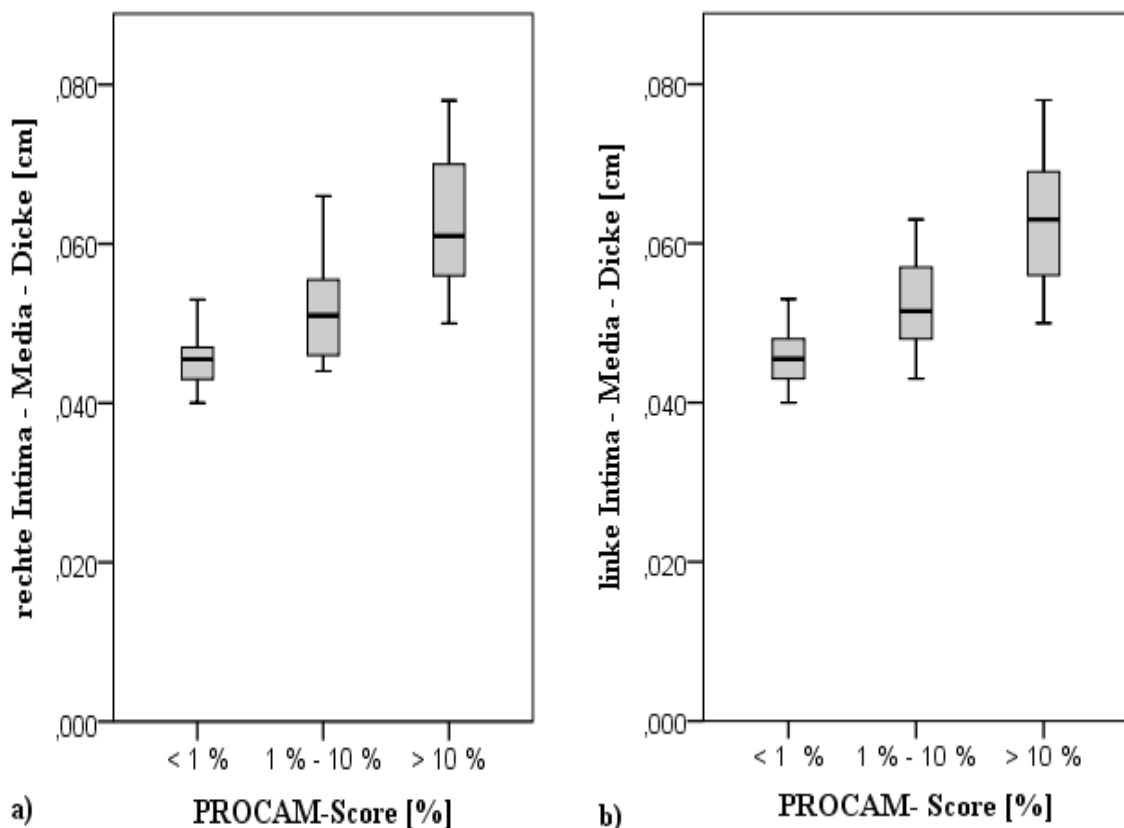
PROCAM -Score Bereiche	Kontrollen-gesund		Bipolar-erkrankt	
	rechter distensibility-Koeffizient [ $10^{-3}/\text{kPa}$ ]			
	$Z_U$	p	$Z_U$	p
(< 1 %) - (1 % -10 %)	-2,650	0,008	-1,301	0,193
(1 % - 10 %) - (> 10 %)	-1,000	0,317	-1,302	0,193
(< 1 %) - (> 10 %)	-1,667	0,096	-2,307	0,021

**Tabelle 13** Unterschiedlichkeitstestung der rechten distensibility in den PROCAM-Score Bereichen im Gruppenvergleich

PROCAM -Score Bereiche	Kontrollen-gesund		Bipolar-erkrankt	
	linker distensibility-Koeffizient [ $10^{-3}/\text{kPa}$ ]			
	$Z_U$	p	$Z_U$	p
(< 1 %) - (1 % -10 %)	-2,750	0,006	-1,567	0,117
(1 % - 10 %) - (> 10 %)	-1,000	0,317	-0,736	0,462
(< 1 %) - (> 10 %)	-1,667	0,096	-2,198	0,028

**Tabelle 14** Unterschiedlichkeitstestung der linken distensibility in den PROCAM-Score Bereichen im Gruppenvergleich

Zudem wurde geprüft, ob der PROCAM-Score mit der Intima-Media-Dicke zusammenhängt. Diese Testung erfolgte wiederum getrennt nach den Körperseiten. Im Kollektiv zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und der rechten Intima-Media-Dicke ( $Z_U = 0,745$ ,  $p < 0,001$ ). Dieser signifikante direkte Zusammenhang zeigte sich auch in den beiden Gruppen „Kontrollen-gesund“ ( $Z_U = 0,674$ ,  $p < 0,001$ ) und „Bipolar-erkrankt“ ( $Z_U = 0,705$ ,  $p < 0,001$ ). Ein ähnliches Ergebnis erlangte die Korrelationstestung zwischen dem PROCAM-Score und der linken Intima-Media-Dicke. Auch hier zeigte sich bei steigendem PROCAM-Score eine signifikante Zunahme der linken Intima-Media-Dicke sowohl im Kollektiv ( $Z_U = 0,739$ ,  $p < 0,001$ ), als auch in der Kontrollgruppe ( $Z_U = 0,654$ ,  $p < 0,001$ ) und in der Gruppe der bipolar-affektiv Erkrankten ( $Z_U = 0,695$ ,  $p < 0,001$ ). Diese direkten Zusammenhänge zwischen den beiden Variablen sind für die Gruppe „Bipolar-erkrankt“ in der Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11** Boxplot - Grafiken von a) der rechten Intima-Media-Dicke und dem PROCAM-Score und von b) der linken Intima-Media-Dicke und dem PROCAM-Score der Gruppe „Bipolar-erkrankt“

Die linke Intima-Media-Dicke und die rechte Intima-Media-Dicke nahmen mit steigendem PROCAM-Score zu. Bipolar-affektiv Erkrankte mit einem Gesamtrisiko über 10 % wiesen eine signifikant dickere Intima-Media auf gegenüber bipolar-affektiv Erkrankten mit einem Gesamtrisiko unter 1 % beziehungsweise zwischen 1% und 10 %. Ebenfalls hatten die bipolar-affektiv Erkrankten mit einem Gesamtrisiko zwischen 1 % und 10 % eine signifikant dickere Intima-Media im Vergleich zu den bipolar-affektiv Erkrankten mit einem Gesamtrisiko unter 1 %. Diese Unterschiede sind in der Tabelle 15 und in der Tabelle 16 verbildlicht. In der Kontrollgruppe waren die Unterschiede weniger ausgeprägt.

PROCAM -Score Bereiche	Kontrollen-gesund		Bipolar-erkrankt	
	rechte Intima-Media-Dicke [cm]			
	Z <sub>U</sub>	p	Z <sub>U</sub>	p
(< 1 %) - (1 % -10 %)	-3,079	0,002	-2,641	0,008
(1 % - 10 %) - (> 10 %)	-1,500	0,134	-2,918	0,004
(< 1 %) - (> 10 %)	-1,691	0,091	-3,859	< 0,001

**Tabelle 15** Unterschiedlichkeitstestung der rechten Intima-Media-Dicke in den PROCAM-Score Bereichen im Gruppenvergleich

PROCAM -Score Bereiche	Kontrollen-gesund		Bipolar-erkrankt	
	linke Intima-Media-Dicke [cm]			
	Z <sub>U</sub>	p	Z <sub>U</sub>	p
(< 1 %) - (1 % -10 %)	-3,360	0,001	-2,743	0,006
(1 % - 10 %) - (> 10 %)	-1,500	0,134	-2,728	0,006
(< 1 %) - (> 10 %)	-1,738	0,082	-3,661	< 0,001

**Tabelle 16** Unterschiedlichkeitstestung der linken Intima-Media-Dicke in den PROCAM-Score Bereichen im Gruppenvergleich

## 4 Diskussion

### 4.1 *Intima-Media-Dicke und Distensibility, gemessen an der A. carotis communis*

Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei PatientInnen mit bipolar-affektiver Störung wurden die Gefäßparameter Intima-Media-Dicke und distensibility bestimmt. Hierbei wurden die linke beziehungsweise rechte ACC von 47 Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung und 32 Kontrollpersonen untersucht.

*Die Intima-Media-Dicke der Betroffenen unterschied sich signifikant von der Intima-Media-Dicke der gesunden Kontrollpersonen. Betroffene mit einer bipolar-affektiven Erkrankung hatten eine signifikant dickere Gefäßwand (ACC: rechts 0,051 cm; links 0,052 cm) als die Kontrollen (ACC: rechts 0,047 cm; links 0,046 cm).*

Aktuell existiert nur eine sehr geringe Anzahl an Studien, die bislang die Intima-Media-Dicke bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung untersuchten. Zudem bestehen unterschiedliche Vorgehensweisen die Intima-Media-Dicke mittels B-Mode Sonographie zu messen. Die Messungen können beispielsweise in unterschiedlichen Karotidensegmenten (A. carotica communis, Bulbus caroticus, A. carotica interna) oder auch in unterschiedlichen Orten der Gefäßwand (Schallkopf-fern versus Schallkopf-nah) durchgeführt werden. Diese Variationen in der Methodik schränkt die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien ein (75).

Hatch et al. untersuchten die ACC von 30 bipolar-affektiv erkrankten Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 13 bis 19 Jahren im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Autoren stellten ebenfalls einen signifikanten Unterschied in den Intima-Media-Dicken fest (40). Das Ergebnis ist mit der eigenen Untersuchung vergleichbar, da die Messungen ebenfalls nahe des Bulbi carotici an der schallkopffernen Gefäßwand durchgeführt wurden. Weitere Studien, die sich mit der Intima-Media-Dicke bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung auseinandersetzen, fehlen bislang. Allerdings zeigten Studien, die diesen Parameter bei unipolar-depressiven Personen untersuchten, ähnliche Ergebnisse. Pizzi et al. untersuchten die Intima-Media-Dicken, gemessen an der schallkopfnahen und -fernen Gefäßwand nahe des Bulbi carotici, von 381 Personen mit einer unipolaren-depressiven Erkrankung. Dabei zeigte sich eine erhöhte Intima-Media-Dicke, die in einem

Beobachtungszeitraum von 5 Jahren schneller zunahm im Vergleich zu psychisch Gesunden (76). Auch andere Studien zeigten eine signifikante Erhöhung der Intima-Media-Dicke bei Betroffenen mit einer unipolar-affektiven Erkrankung (77).

*In der Untersuchung der distensibility zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung und den Kontrollpersonen. So wiesen Betroffene sowohl an der rechten ACC als auch an der linken ACC einen durchschnittlichen Wert von jeweils 27 [10<sup>-3</sup>/kPa] auf, im Vergleich zu Gesunden mit einem durchschnittlichen Wert von 36 [10<sup>-3</sup>/kPa]. Dies deutet auf eine reduzierte Gefäßdehnbarkeit der Karotiden von Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung hin.*

Bisher fehlen Untersuchungen zur distensibility in der bipolar-affektiven Population. Allerdings konnten Tiemeier et al. in einer Studie an 96 Personen mit einer unipolar-depressiven Erkrankung ähnliche Ergebnisse zeigen. So wiesen Betroffene mit einer unipolar-affektiven Erkrankung eine signifikant niedrigere Karotiden – distensibility von 9,2 [10<sup>-3</sup>/kPa] auf verglichen mit der Studienkontrollgruppe (10,6 [10<sup>-3</sup>/kPa]). Zu beachten ist, dass das Durchschnittsalter in der Studie von Tiemeier et al. mit 72 Jahren deutlich höher war als in der eigenen Untersuchung, was die niedrigeren Werte bei Tiemeier et al. erklärt (78).

Die Intima-Media-Dicke der ACC und die distensibility der ACC sind wertvolle Prädiktoren um Rückschlüsse auf den Gefäßzustand zu ziehen (58). Sie sind zuverlässige Parameter in der Erfassung von subklinischen beziehungsweise frühen atherosklerotischen Gefäßveränderungen (42). Aus großen Studien und Meta-Analysen geht hervor, dass sie als unabhängige Risikofaktoren und damit als valide Prädiktoren eines kardiovaskulären Risikos angewendet werden können (75, 79, 80).

Die dickere Intima-Media und die niedrigere Gefäßdehnbarkeit bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Störung deuten ganz allgemein auf einen schlechteren Gefäßzustand hin. Dieser könnte durch höhergradige atherosklerotische Veränderungen bedingt sein. Es ist bekannt, dass Wandverdickungen und die Abnahme der Wanddehnbarkeit mit pathologisch-entzündlichen Cholesterineinlagerung und mit einer Zunahme von Kollagenfasern bei einem sinkenden Elastin-Anteil in der Gefäßwand einhergehen (45, 46).

Atherosklerotische Gefäßveränderungen stehen zudem mit multisystemischer Inflammation (systemic inflammatory response) in Zusammenhang. Diese könnte pathogenetisch bedeutsam sein für die signifikant schlechtere Gefäßsituation bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung (45). Einige Studien zeigten eine inflammatorische Dysregulation bereits bei jungen Erwachsenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung. Dabei wurden abnorme Veränderungen von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen beobachtet, die mit endothelialen Störungen und frühzeitiger Atherosklerose assoziiert sind. (81, 82). Atherosklerotische Prozesse begünstigen die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen (47) und betreffen das Gefäßsystem ungleichmäßig. Dies könnte die festgestellten Seitendifferenzen der Intima-Media-Dicke von 0,01 mm erklären. Seitenunterschiede wurden auch in anderen Studien gefunden (83, 84).

*In der eigenen Untersuchung fand sich bei den Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung ein signifikanter Unterschied in den Geschlechtern. Männer hatten sowohl eine höhere Intima-Media Dicke, als auch eine niedrigere Gefäßdehnbarkeit beider Karotiden im Vergleich zu Frauen.*

1999 wurden in einer großen norwegischen Studie 3.016 psychisch gesunde Männer und 3.404 psychisch gesunde Frauen im Alter zwischen 24 Jahren und 84 Jahren mittels Karotidensonografie untersucht. Auch hier zeigte sich ein gesünderer Gefäßzustand bei gleichaltrigen Frauen, der allerdings ab einem Alter von 50 Jahren nicht mehr vorhanden war (85). In einer französischen Studie von 1998, in der Kinder und Erwachsenen mittels Karotidensonografie untersucht worden sind, zeigte sich bei Kindern kein Unterschied zwischen den Geschlechtern, sondern nur bei Personen über 18 Jahre (86). Dieses Phänomen könnte auf hormonelle Gegebenheiten zurück zu führen sein. So üben die endogenen Östrogene der Frau kardiovaskulär-protective Funktionen aus und können die komplexen Gefäßfunktionen über verschiedene Rezeptoren günstig beeinflussen (87).

*Das Alter stellt eine wichtige Einflussgröße beider Gefäßparameter dar. Dies gilt auch für viele andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. In der eigenen Untersuchung korrelierten die beiden Gefäßparameter signifikant mit dem Alter, wobei der Einfluss auf die Intima-Media-Dicke größer war, als der Einfluss auf die distensibility.*

Diese Ergebnisse wurden in der Literatur in der Allgemeinbevölkerung bereits vielfach bestätigt. So kann davon ausgegangen werden, dass sich der Gefäßzustand mit

zunehmendem Alter verschlechtert und somit auch die beiden Parameter (53, 86). Allgemein wird eine altersbedingte natürliche Zunahme der Intima-Media-Dicke von 1 µm bis 7 µm pro Jahr angenommen (46). Jede Zunahme steigert das kardiovaskuläre Risiko. In einer Meta-Analyse zeigte sich in einer Untersuchung von 37.197 Personen, dass eine Intima-Media Erhöhung um 100 µm das kardiovaskuläre Risiko um 15 % bis 18 % erhöht (75). Bei dem Gefäßparameter distensibility fehlen bisher solche Berechnungen.

## **4.2 PROCAM-Score und kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Eine weitere Fragestellung der eigenen Untersuchung war, ob sich der kardiovaskulärer Risiko-Score von Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung im Vergleich zu Kontrollpersonen unterscheidet. Dafür wurden zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben und der PROCAM-Score berechnet.

*In der Analyse der einzelnen Risikofaktoren fiel auf, dass Betroffene mit einer bipolar-  
affektiven Erkrankung tendenziell häufiger an Diabetes mellitus Typ 2 litten, häufiger  
rauchten, höhere LDL-Cholesterin- und Triglyzerid-Werte und auch einen signifikant  
niedrigeren HDL-Cholesterin-Wert aufwiesen als die Kontrollpersonen. Zudem zeigte sich  
ebenfalls bei Betroffenen ein deutlich höherer systolischer Blutdruck. Auch war die  
Familienanamnese hinsichtlich einer kardiovaskulären Erkrankung häufiger positiv.*

In der Querschnittsstudie von Gomes et al. zeigten sich bei 159 Personen mit einer bipolar-  
affektiven Erkrankung ebenfalls erhöhte Prävalenzen für etablierte traditionelle  
Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Rauchverhalten und  
Übergewicht. Zudem lagen erhöhte LDL-Cholesterin- und Triglyzerid-Werte sowie  
niedrige HDL-Cholesterinwerte vor (61). Chang et al. wiesen in einer Querschnittsstudie  
bei 117 Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung ebenfalls niedrige HDL-  
Cholesterinwerte, eine Hypertriglyzeridämie, sowie häufigeres Auftreten von arterieller  
Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 nach (29). Das beobachteten auch Wysokinski et  
al., die ebenfalls erhöhte Blutfette und Glukosespiegel bei Betroffenen mit einer bipolar  
affektiven Erkrankung dokumentierten (88). In dem Review von Czepielewski et al.  
zeigten sich allerdings unterschiedliche Ergebnisse innerhalb der 39 betrachteten Studien.  
Einheitlich waren die Ergebnisse bezüglich signifikant erhöhter Triglyzerid-Werte und  
erhöhter Glukosespiegel. Bei den Risikofaktoren HDL-Cholesterin und arterieller

Hypertonie fanden sich uneinheitliche Ergebnisse, die mit einer unterschiedlichen Studienpopulationsgröße begründet wurden (89).

Insgesamt weisen Betroffene mit einer bipolar-affektiven Erkrankung im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung ein gesteigertes kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Dieses bestätigt sich in mehreren Studien und unterstreicht damit die besondere Gefährdung kardiovaskulär zu erkranken. Dennoch können einzelne Risikofaktoren nur bedingt zur Einschätzung eines kardiovaskulären Risikos herangezogen werden. Die Betrachtung aller Risikofaktoren in ihrer Gesamtheit verstärkt die Aussagekraft und stellt daher vermutlich eine geeignetere Methode dar (60).

*Generell lagen die Männer beider Gruppen im kardiovaskulären Gesamtrisiko höher im Vergleich zu den Frauen. Die Ergebnisse der PROCAM-Score Berechnung zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung und gesunden Kontrollpersonen. Betroffene wiesen ein fast dreifach höheres Gesamtrisiko auf ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren zu entwickeln. Der auffallend hohe Anteil Betroffener mit einer bipolar-affektiven Erkrankung im Bereich mit kardiovaskulärem Gesamtrisiko über 10 % ist dabei wenig überraschend.*

Genau dieser Bereich ist laut den Europäischen Leitlinien für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in der klinischen Praxis besonders schwierig zu beurteilen. Hier verschwimmen die Grenzen, ob noch präventive Empfehlungen ausgesprochen werden sollten oder bereits therapeutische Maßnahmen, wie die Initialisierung einer medikamentösen Behandlung, indiziert sind. Regelmäßige Untersuchungen mit Bestimmung des kardiovaskulären Risikoprofils werden daher empfohlen (60).

Andere Studien zeigten ein ähnliches Ergebnis in der Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung, allerdings unter Verwendung anderer Risiko-Scores.

Slomka et al. schätzten das kardiovaskuläre Risiko von 118 Personen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung und einem Durchschnittsalter von 53 Jahren mittels dem „Framingham-risk-score“ ein. In dieser Untersuchung wiesen 19 % ein Gesamtrisiko über 20 % auf. Allerdings waren die Teilnehmenden wesentlich morbider als die Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung in der eigenen Untersuchung (90). In einer Multicenterstudie von Garcia-Portilla et al. wurde ebenfalls das kardiovaskuläre Risiko bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung mittels „Framingham-risk-score“

untersucht. Dabei zeigten die 194 Teilnehmenden mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren ein kardiovaskuläres Gesamtrisiko von 7,6 % (91).

Eine mögliche Erklärung für das hohe kardiovaskuläre Gesamtrisiko könnte eine geringe gesundheitsbewusste Lebensgestaltung sein, besonders innerhalb manischer und/ oder depressiver Episoden der bipolar-affektiven Störung. Die bipolare Erkrankung und ihre medikamentöse Therapie könnten zudem die metabolische Entgleisung begünstigen und das Gesamtrisiko erhöhen. Alle kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten haben eine negative Auswirkung auf den Krankheitsverlauf und auf die Lebensqualität der Betroffenen (24, 61). In der Literatur wird beschrieben, dass Betroffene mit einer bipolar-affektiven Erkrankung im Durchschnitt 14 Jahre früher eine kardiovaskuläre Erkrankung entwickeln als die Allgemeinbevölkerung (27). Zudem fanden sich bereits bei Kindern und jungen Erwachsenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung Hinweise auf subklinische atherosklerotische Gefäßveränderungen (40). Dennoch existiert bisher keine einheitliche Risikoeinschätzung oder Empfehlung, die dies berücksichtigt (92).

Bislang können nur die bereits etablierten Risiko-Scores angewendet werden. Diese ergeben zwar sehr ähnliche prädiktive Leistungen in der Risikoeinschätzung, trotz unterschiedlicher Gewichtung von kardiovaskulären Risikofaktoren (70), zeigen jedoch in der Risikoeinschätzung von Personen mit psychischen Erkrankungen einschränkende Beurteilungsschwierigkeiten (92). Ein spezifischerer Risiko-Score, der unter anderem das frühe Erkrankungsalter berücksichtigt, wäre wünschenswert.

Manche Autoren fordern sogar die Etablierung der bipolar-affektive Störung als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor, ähnlich wie Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie (93). Der Gebrauch von Antipsychotika und die Diagnosen aus dem Formenkreis der Schizophrenien sind bereits als Risikofaktoren für Diabetes mellitus definiert worden (94).

Ein konsequentes Rauchentwöhnungsprogramm, während einer stationären oder ambulanten psychiatrischen Behandlung von Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung, kann zur Reduktion der Risikofaktoren beitragen (95). In vielen psychiatrischen Kliniken spielt dies derzeit eine eher untergeordnete Rolle. Thorndike et al. konnten in einer Studie zeigen, dass eine Nikotinabstinenz von 52 Wochen zu einer Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos bei 65 Teilnehmenden mit einer psychiatrischen Erkrankung führte, allerdings auch zu einer signifikanten Gewichtszunahme (96).

### **4.3 Zusammenhänge zwischen Intima-Media-Dicke, Distensibility und PROCAM-Score**

In der eigenen Untersuchung wurden zur Überprüfung möglicher Zusammenhänge Korrelationen innerhalb der Gefäßparameter Intima-Media-Dicke und distensibility und zwischen diesen und dem PROCAM-Score berechnet.

*Beide Gefäßparameter korrelierten sowohl in der rechten ACC als auch in der linken ACC miteinander. Dabei zeigte sich eine Zunahme der Intima-Media-Dicke bei abnehmender distensibility im gesamten Kollektiv und innerhalb beider Gruppen.*

*Außerdem zeigte sich in beiden Karotiden mit zunehmendem Alter ein Anstieg der Intima-Media-Dicke, während die distensibility abfiel.*

Beide Gefäßparameter werden von der Einflussgröße Alter beeinflusst, welches eine Scheinkorrelation zwischen beiden hervorgerufen haben könnte. Allerdings zeigten Jourdan et al. in einer Studie, die die Gefäßwanddicke und die Gefäßdehnbarkeit an großen Arterien von 247 gesunden Personen untersuchte, ebenfalls einen Zusammenhang zwischen beiden Gefäßparametern, der auch nach Adjustieren für das Alter bestand (59). Auch andere Einflussgrößen wie das Geschlecht oder der systolische Blutdruck könnten die beobachtete Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke und distensibility bewirkt haben. Van Popele et al. zeigten in einer großen Studie von über 3.000 Teilnehmenden eine negative Korrelation zwischen beiden Gefäßparametern nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, systolischem Blutdruck und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (54). Alle diese Studien bestätigen die in der eigenen Untersuchung festgestellte Assoziation zwischen einer zunehmender Intima-Media-Dicke und einer abnehmender Gefäßdehnbarkeit. Beide Prozesse beruhen auf ähnliche Pathomechanismen und könnten sich gegenseitig beeinflussen, trotz der bestehenden Abhängigkeit vom Alter und anderen Einflussgrößen.

*In den Korrelationsberechnungen zwischen dem PROCAM-Score und beiden Gefäßparametern zeigten sich ebenfalls signifikante Korrelationen im gesamten Kollektiv und innerhalb beider Gruppen. Bei einer Score-Zunahme war eine signifikante Zunahme der Intima-Media-Dicke und eine signifikante Abnahme der Gefäßdehnbarkeit gegeben.*

In der Studie von Ginnarelli et al., die beide Gefäßparameter und den „Framingham-risk-score“ von 93 Personen analysierte, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation

zwischen Intima-Media-Dicke der ACC und dem „Framingham-risk-score“, sowie zwischen diesem und der distensibility der ACC (97). In einer finnischen Studie, die das kardiovaskuläre Risiko von 2.204 psychisch gesunden Personen untersuchte, fanden sich ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen PROCAM-Score und den beiden Gefäßparametern (70). Eine andere große Studie mit 22.708 Personen im Alter von 15 bis 99 Jahren untersuchte die Assoziation zwischen der distensibility und kardiovaskulären Risikofaktoren, die ähnlich im PROCAM-Score vorkommen. In ihren Ergebnissen korrelierte die distensibility negativ mit den Faktoren Diabetes mellitus, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, systolischem Blutdruck und dem Rauchverhalten (98). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich schließlich noch in einer Studie von Koskinen et al., die von 1.711 psychisch gesunden Personen das kardiovaskuläre Risiko über einen Zeitraum von 6 Jahren untersuchten (99).

Zusammenfassend konnten also mehrere Studien eine Assoziation zwischen dem Risiko-Score und den Gefäßparametern Intima-Media-Dicke und distensibility nachweisen. Die Kombination aller Faktoren bietet die Möglichkeit das kardiovaskuläre Risiko einzuschätzen. Sie ergänzen aneinander und verbessern die Identifizierung von kardiovaskulär gefährdeten Personen (79, 100).

*In der eigenen Untersuchung hatten Betroffene mit einer bipolar-affektiven Erkrankung, die einen PROCAM-Score über 10 % aufwiesen, zudem eine signifikant dickere Intima-Media und eine signifikant geringere Gefäßdehnbarkeit im Vergleich zu Betroffenen, die einen PROCAM-Score unter 1 % aufwiesen. Dieser signifikante Unterschied zeigte sich bei den Kontrollpersonen nicht. Vielleicht war die Anzahl der Kontrollpersonen in den drei Bereichen des PROCAM-Score zu gering, oder es lagen möglicherweise geringere Unterschiede in den Ausprägungen beider Gefäßparameter vor.*

In nur wenigen Studien zeigte sich bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung ein mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbares kardiovaskuläres Risiko (38, 101), in den meisten anderen Studien zeigte sich ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (19, 37, 102, 103). Dies unterstützt die Annahme, dass diese Population von höhergradigen atherosklerotischen Gefäßveränderungen betroffen ist. Zudem weisen Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung eine Vielzahl anderer Faktoren auf, die mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bewirken.

Wie die bipolar-affektive Erkrankung mit diesen Prozessen in Beziehung steht und ob sie selbst diese begünstigt oder von diesen beeinflusst wird ist noch nicht ausreichend geklärt. Eine mögliche Hypothese geht von einer aktiveren Allostase aus. Dieses Konzept erweitert das Model der Homöostase. Allostatiche physiologische Prozesse bewirken eine langfristige Anpassung an bestehende intrinsische und extrinsische Belastungen zum Erhalt der Homöostase (104). Bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung zeigte sich eine chronische Überaktivität oder Dysfunktionalität in den regulierenden physiologischen Prozessen, wie der HHN-Achse, endokrinen und immunologischen Mediatoren. Dies bewirkt unterschiedliche zerebrale Veränderungen, auch strukturelle Veränderungen, eine Verschlechterung des bipolar-affektiven Krankheitsverlaufes und eine gesteigerte Vulnerabilität gegenüber Komorbiditäten (104).

Andererseits beeinflusst die medikamentöse Therapie der bipolar-affektiven Erkrankung das Herzkreislaufsystem. Es können Veränderungen im Lipid- und Glukosestoffwechsel, endokrinen System und vegetativen Nervensystem entstehen, die kardiovaskuläre Risikofaktoren hervorrufen oder intensivieren (105). Mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen beispielweise hervorgerufen durch die Einnahme von Antipsychotika wie  $Q_{t_c}$ -Zeit Verlängerung, Arrhythmien, plötzlicher Herztod, sowie Veränderungen im vegetativen Nervensystem und in den Abläufen der HHN-Achse sind hinlänglich bekannt. Der frühe Krankheits- und Therapiebeginn von bipolar-affektiven Personen, sowie die lebenslang empfohlene Rezidivprophylaxe kann ebenfalls zu verfrühten kardiovaskulären Ereignissen führen oder jene verstärken (106). Allerdings stellt der Beginn einer medikamentösen Therapie auch einen wichtigen Zeitpunkt dar im klinischen Setting das kardiovaskuläre Risiko zum Beispiel mittels PROCAM-Score und Gefäßparametern einzuschätzen und danach eine verträgliche individuelle Therapie zu beginnen.

#### **4.4 Limitationen**

Die relativ kleine Stichprobengröße und die gewählte Methodik dieser Untersuchung limitieren die Aussagekraft der Ergebnisse.

Die Stichprobengröße wurde vor allem durch den zeitlichen Rahmen begrenzt, TeilnehmerInnen für die Karotidensonografie zu finden.

In der gewählten Methodik sind die Bedingungen der Karotidensonografie, als mögliche Fehlerquellen zu berücksichtigen. Bekannte Einflüsse der Messgenauigkeit von Intima-Media-Dicke und Gefäßdurchmessern, wie Raumtemperatur und Lichtverhältnisse, wurden beachtet und durch Benutzung eines abgedunkelten speziellen Schallraumes so gut wie möglich ausgeschlossen. Allerdings kann ein unterschiedlicher Schallkopfdruck auf die Karotiden seitens der Untersuchenden nicht ausgeschlossen werden. Dadurch ist eine physikalische Aktivierung der glatten Muskelzellen in der Media möglich (46), die zu Messungenauigkeiten vor allem bei den Gefäßdurchmessern geführt haben könnte. Die Robustheit der distensibility, die ausschließlich relative Gefäßdurchmesser-Veränderungen bewertet und die standardisierte Vorgehensweise durch ein Sonografie-Manual, das auf eine möglichst geringe Druckausübung verweist, verringern jedoch diese Ungenauigkeiten auf ein Minimum.

Auch die hier verwendete Methode der manuellen Erfassung diastolischer und systolischer Gefäßdurchmesser innerhalb einer einminütigen Videoaufzeichnung am Sonografie-Gerät kann menschliche Ungenauigkeiten trotz größter Sorgfalt nicht ausschließen. Hilfreich könnte die Verwendung eines EKG-Gerätes sein, das eine exakte Identifizierung der Herzzyklen ermöglicht, sowie die Anwendung einer Software-gestützten Mess-Methode. Allerdings können diese kostenaufwendigen technischen Hilfsmittel ebenfalls technische Messfehler verursachen (50, 107).

Eine mögliche Fehlerquelle könnte auch die Blutdruckmessung an der A. brachialis darstellen. Die Druckverhältnisse in der A. brachialis scheinen nicht mit den Druckverhältnissen in der A. carotis communis identisch zu sein, aufgrund eines unterschiedlichen Elastingehaltes in der Gefäßwand. Dieser nimmt von zentral nach peripher hin ab und führt so zu minimaler Druckerhöhung in der Peripherie (53).

Daher werden kleinste Verzerrungen in der Berechnung der distensibility diskutiert. Um eine mögliche Verfälschung völlig auszuschließen, wäre eine intraarterielle Druckmessung der Karotiden notwendig, die aufgrund ihrer Invasivität unverhältnismäßig ist. Eine

Alternative stellt die Applanationstonometrie der A. carotis communis dar. Diese liefert einen direkten Pulsdruck der Karotide (108). Ihre Anwendung ist jedoch wesentlich aufwendiger und für die untersuchte Person unangenehm. In der klinischen Praxis zur Erfassung des Pulsdruckes für die Berechnung der Gefäßdehnbarkeit ist sie nur bedingt interessant. Einige Autoren befürworten daher den Kompromiss, die Druckverhältnisse in der A. brachialis annähernd mit den zentralen Druckverhältnissen, also auch jenen in der A. carotis communis, gleichzusetzten (57, 59). Da beide Gruppen mit dieser Methode untersucht wurden und hier keine Normwerte bestimmt werden sollten, ist diese minimale aber dennoch vorhandene Störgröße von untergeordneter Bedeutung.

Als mögliche Fehlerquelle sind außerdem die ausschließlich anamnestisch erhobenen Aussagen zur positiven kardiovaskulären Familienanamnese und zum Rauchverhalten zu berücksichtigen, die in die Berechnung des PROCAM-Scores eingehen. Trotz eines hohen Vertrauensverhältnisses können mögliche Fehlangaben nicht ausgeschlossen werden.

## **4.5 Conclusio**

In dieser Untersuchung zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei PatientInnen mit bipolar-affektiver Störung konnte eine erhöhte Intima-Media-Dicke und eine verringerte Gefäßdehnbarkeit beider Karotiden festgestellt werden. Außerdem fand sich eine erhöhte Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren, die sich in einem erhöhten PROCAM-Score widerspiegeln. Zwischen den Parametern Intima-Media-Dicke, distensibility und PROCAM-Score ergaben sich signifikante Korrelationen. Es zeigte sich eine Zunahme der Intima-Media-Dicke bei abnehmender Gefäßdehnbarkeit und einem steigenden PROCAM-Score. Dies deutet darauf hin, dass sich kardiovaskulären Risikofaktoren und Gefäßveränderungen gegenseitig beeinflussen. Die Ergebnisse vieler Studie erlauben die Aussage, dass eine kombinierte Anwendung dieser Parameter hilft, dass kardiovaskuläre Risiko valide einzuschätzen.

In der Literatur werden eine erhöhte Morbidität und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei der bipolar-affektiven Erkrankung beschrieben. Die festgestellten Ergebnisse der eigenen Untersuchung zeigten ebenfalls eine bestehende kardiovaskuläre Vulnerabilität in dieser Population. Insgesamt kann von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Betroffenen mit einer bipolar-affektiven Erkrankung ausgegangen werden.

Die frühe Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und die reduzierte Lebenserwartung sollten zu einer konsequenteren und frühzeitigeren Einschätzung des bestehenden kardiovaskulären Risikos mittels passender Methoden führen. Die bestehende Gefährdung sollte vermehrt wahrgenommen und präventiv berücksichtigt werden, um spätere Komorbiditäten zu vermeiden oder rechtzeitig zu behandeln. Dies könnte den Krankheitsverlauf der bipolar-affektiven Erkrankung günstig beeinflussen und die Lebensqualität der Betroffenen erhalten.

Weitere und vor allem Langzeitstudien könnten mehr Kenntnisse liefern über die Zusammenhänge zwischen der Bipolar-affektiven Erkrankung und dem bestehenden erhöhtem Risiko kardiovaskulär zu erkranken. Diese Studien sollten wenn möglich etablierte Entzündungsmarker, die bestehende Medikation der Betroffenen und den Phasenverlauf miteinbeziehen, um Rückschlüsse auf die Bedingungen zu ermöglichen, unter denen die Veränderungen im Herzkreislaufsystem entstehen.

## 5 Literature Cited

1. Merikangas K R, Akiskal H S, Angst J, Greenberg P E, Hirschfeld R M A, Petukhova M, Kessler R C. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry* 2007; 64(5):543–52.
2. Dilling H, Freyberger H J. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: Nach dem Pocket Guide von J.E. Cooper. 8. Aufl., rev. Ausg. Bern: Hogrefe, vorm. Verlag Hans Huber; 2015.
3. Coryell W, Solomon D, Turvey C, Keller M, Leon A C, Endicott J, Schettler P, Judd L, Mueller T. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Archives of general psychiatry* 2003; 60(9):914–20.
4. Carvalho A F, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, McIntyre R S, Fountoulakis K N. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry* 2014; 75(6):e578-86.
5. Kupka R W, Altshuler L L, Nolen W A, Suppes T, Luckenbaugh D A, Leverich G S, Frye M A, Keck P E, McElroy S L, Grunze H, Post R M. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar disorders* 2007 [cited 2016 Jul 14]; 9(5):531–5.
6. Joffe R T, MacQueen G M, Marriott M, Trevor Young L. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar disorders* 2004; 6(1):62–6.
7. Dilling Horst, Mombour Werner, Schmidt Martin H. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien. 10. Aufl., unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015. Bern: Hogrefe; 2015.
8. Vohringer P A, Perlis R H. Discriminating Between Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *The Psychiatric clinics of North America* 2016; 39(1):1–10.
9. Schaffer A, Isometsa E T, Tondo L, Moreno D H, Sinyor M, Kessing L V, Turecki G, Weizman A, Azorin J-M, Ha K, Reis C, Cassidy F, Goldstein T, Rihmer Z, Beautrais A, Chou Y-H, Diazgranados N, Levitt A J, Zarate C A, Yatham L. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide

- attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 2015; 49(9):785–802.
10. Kupfer D J. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005; 293(20):2528–30.
  11. Escamilla M A, Zavala J M. Genetics of bipolar disorder. *Dialogues in clinical neuroscience* 2008; 10(2):141–52.
  12. Berger M. *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie*. 5., vollständig neu bearbeitete Auflage mit umfangreichen Ergänzungen auf der Online-Plattform. München: Urban & Fischer; 2015.
  13. Kato T. Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of 'mood-stabilizing neurons'? *Trends in neurosciences* 2008; 31(10):495–503.
  14. Newberg A R, Catapano L A, Zarate C A, Manji H K. Neurobiology of bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics* 2008; 8(1):93–110.
  15. Rybakowski J K, Twardowska K. The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *Journal of psychiatric research* 1999; 33(5):363–70.
  16. Maciukiewicz M, Dmitrzak-Weglarz M, Pawlak J, Leszczynska-Rodziewicz A, Zaremba D, Skibinska M, Hauser J. Analysis of genetic association and epistasis interactions between circadian clock genes and symptom dimensions of bipolar affective disorder. *Chronobiology international* 2014; 31(6):770–8.
  17. DGBS e.V. und DGPPN e.V. S3 - Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen: Langversion 2012, letzte Anpassung 2014.
  18. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martinez-Aran A, Torrent C, Goikolea J M, Gasto C. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *The Journal of clinical psychiatry* 2003; 64(9):1101–5.
  19. Westman J, Hallgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Osby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ open* 2013; 3(4).

20. Castagnini A, Foldager L, Bertelsen A. Excess mortality of acute and transient psychotic disorders: comparison with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2013; 128(5):370–5.
21. Osby Urban, Brandt Lena, Correia Nestor, Ekbohm Anders, Sparen Par. Excess Mortality in Bipolar and Unipolar Disorder in Sweden. *Archives of general psychiatry* 2001; 58:844–50.
22. Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *Journal of affective disorders* 1987; 13(3):287–92.
23. Tsuang M T, Woolson R F, Fleming J A. Causes of death in schizophrenia and manic-depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1980; 136:239–42.
24. Fagiolini A, Chengappa K N R, Soreca I, Chang J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS drugs* 2008; 22(8):655–69.
25. Kilbourne A M, Cornelius J R, Han X, Pincus H A, Shad M, Salloum I, Conigliaro J, Haas G L. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2004; 6(5):368–73.
26. Lasser K, Boyd J W, Woolhandler S, Himmelstein D U, McCormick D, Bor D H. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284(20):2606–10.
27. Goldstein Benjamin I, Fagiolini Andrea, Houck Patricia, Kupfer David J. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar disorders* 2009; 11(6):657–62.
28. McElroy S L, Frye M A, Suppes T, Dhavale D, Keck P E, Leverich G S, Altshuler L, Denicoff K D, Nolen W A, Kupka R, Grunze H, Walden J, Post R M. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2002; 63(3):207–13.
29. Chang H H, Chou C H, Chen P S, Gean P W, Huang H C, Lin C Y, Yang Y K, Lu R B. High prevalence of metabolic disturbances in patients with bipolar disorder in Taiwan. *Journal of affective disorders* 2009; 117(1-2):124–9.

30. McIntyre R S, Konarski J Z, Misener V L, Kennedy S H. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 2005; 17(2):83–93.
31. McIntyre R S, Soczynska J K, Beyer J L, Woldeyohannes H O, Law C W Y, Miranda A, Konarski J Z, Kennedy S H. Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Current opinion in psychiatry* 2007; 20(4):406–16.
32. Krishnan K R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine* 2005 [cited 2016 Jul 16]; 67(1):1–8.
33. Seixas C, Miranda-Scippa A, Nery-Fernandes F, Andrade-Nascimento M, Quarantini L C, Kapczinski F, Oliveira I R. Prevalence and clinical impact of eating disorders in bipolar patients. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 2012; 34(1):66–70.
34. Brietzke E, Moreira C L, Duarte S V, Nery F G, Kapczinski F, Miranda Scippa A, Lafer B. Impact of comorbid migraine on the clinical course of bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry* 2012; 53(6):809–12.
35. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)* 2004; 364(9438):937–52.
36. De Hert M, Dekker J M, Wood D, Kahl K G, Holt R I, Moller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2009; 24(6):412–24.
37. Newcomer J W. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry* 2006; 67 Suppl 9:25-30; discussion 36-42.
38. Prieto M L, Cuellar-Barboza A B, Bobo W V, Roger V L, Bellivier F, Leboyer M, West C P, Frye M A. Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2014; 130(5):342–53.

39. Bradford D W, Kim M M, Braxton L E, Marx C E, Butterfield M, Elbogen E B. Access to medical care among persons with psychotic and major affective disorders. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 2008; 59(8):847–52.
40. Hatch J, Collinger K, Moody A, Olowoyeye O, Zhan J Q, Goldstein B I. Non-invasive vascular imaging is associated with cardiovascular risk factors among adolescents with bipolar disorder. *Pediatric cardiology* 2015; 36(1):158–64.
41. Chambless L E, Folsom A R, Sharrett A R, Sorlie P, Couper D, Szklo M, Nieto F J. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56(9):880–90.
42. del Sol A I, Moons K G, Hollander M, Hofman A, Koudstaal P J, Grobbee D E, Breteler M M, Witteman J C, Bots M L. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001; 32(7):1532–8.
43. Touboul P-J, Vicaute E, Labreuche J, Acevedo M, Torres V, Ramirez-Martinez J, Vinuela R, Silva H, Champagne B, Hernandez-Hernandez R, Wilson E, Schargrodsky H. Common carotid artery intima-media thickness: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study results. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2011; 31(1):43–50.
44. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 4., vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012.
45. Libby P, Ridker P M, Hansson G K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(23):2129–38.
46. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi A A, Schmidt-Trucksass A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss medical weekly* 2012; 142:w13705.
47. Hansson G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2005; 352(16):1685–95.
48. Greenland P, Abrams J, Aurigemma G P, Bond M G, Clark L T, Criqui M H, Crouse J R, Friedman L, Fuster V, Herrington D M, Kuller L H, Ridker P M, Roberts W C, Stanford W, Stone N, Swan H J, Taubert K A, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond

Secondary Prevention : Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention :  
Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden : Writing Group III. *Circulation* 2000;  
101(1):e16-e22.

49. Eigenbrodt Marsha L, Evans Gregory W, Rose Kathryn M, Bursac Zoran, Tracy  
Richard E, Mehta Jawahar L, Couper David J. Bilateral common carotid artery ultrasound  
for prediction of incident strokes using intima-media thickness and external diameter: an  
observational study. *Cardiovascular ultrasound* 2013; 11:22.

50. Polak Joseph F, O'Leary Daniel H. Edge-detected common carotid artery intima-media  
thickness and incident coronary heart disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis.  
*Journal of the American Heart Association* 2015; 4(6):e001492.

51. Kitagawa Kazuo, Hougaku Hidetaka, Yamagami Hiroshi, Hashimoto Hiroyuki, Itoh  
Taiji, Shimizu Yoshiomi, Takahashi Daisuke, Murata Shinji, Seike Yujiro, Kondo Kimito,  
Hoshi Taku, Furukado Shigetaka, Abe Yuko, Yagita Yoshiki, Sakaguchi Manabu, Tagaya  
Masafumi, Etani Hideki, Fukunaga Ryuzo, Nagai Yoji, Matsumoto Masayasu, Hori  
Masatsugu. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk  
patients. Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2  
Study). *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2007; 24(1):35–42.

52. Hodis H N, Mack W J, LaBree L, Selzer R H, Liu C R, Liu C H, Azen S P. The role of  
carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Annals of  
internal medicine* 1998; 128(4):262–9.

53. O'Rourke M F, Staessen J A, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante G E. Clinical  
applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American Journal of  
Hypertension* 2002; 15(5):426–44.

54. van Popele N M, Grobbee D E, Bots M L, Asmar R, Topouchian J, Reneman R S,  
Hoeks A P, van der Kuip D A, Hofman A, Witteman J C. Association between arterial  
stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*  
2001; 32(2):454–60.

55. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, Velkova A. Age-related changes in the  
glycation of human aortic elastin. *Experimental gerontology* 2004; 39(2):249–54.

56. Bank A J, Wang H, Holte J E, Mullen K, Shammas R, Kubo S H. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation* 1996; 94(12):3263–70.
57. Riley W A, Freedman D S, Higgs N A, Barnes R W, Zinkgraf S A, Berenson G S. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1986; 6(4):378–86.
58. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, Tok D, Yildirim E, Ulus T, Turan Sezgin A, Muderrisoglu H. Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: transthoracic coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 2006; 23(10):835–42.
59. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, Schenk J-P, Grenda R, Mehls O, Tröger J, Schaefer F. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *Journal of hypertension* 2005; 23(9):1707–15.
60. Piepoli M F, Hoes A W, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A L, Cooney M-T, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall M S, Hobbs F D R, Lochen M-L, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter D J, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp H B, van Dis I, Verschuren W M M. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal* 2016.
61. Gomes F A, Almeida K M, Magalhaes P V, Caetano S C, Kauer-Sant'Anna M, Lafer B, Kapczinski F. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder: A report from the Brazilian Research Network in Bipolar Disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2013; 35(2):126–30.
62. Vanuzzo D, Pilotto L, Mirolo R, Pirelli S. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. *Giornale italiano di cardiologia (2006)* 2008; 9(4 Suppl 1):6S-17S.

63. Siontis G C M, Tzoulaki I, Siontis K C, Ioannidis J P A. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)* 2012; 344:e3318.
64. Conroy R M, Pyorala K, Fitzgerald A P, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov R G, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham I M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal* 2003; 24(11):987–1003.
65. Assmann Gerd SH. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *American heart journal* 1988; 116(6 Pt 2):1713–24.
66. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *European journal of clinical investigation* 2007; 37(12):925–32.
67. Assmann G. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002; 105(3):310–5.
68. Schulte Helmut, Eckardstein Arnold, Cullen Paul, Assmann Gerd. Übergewicht und kardiovaskuläres Risiko. *Herz* 2001; 26(3):170–7.
69. Hense H-W, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *European heart journal* 2003; 24(10):937–45.
70. Raiko Juho R H, Magnussen Costan G, Kivimäki Mika, Taittonen Leena, Laitinen Tomi, Kahonen Mika, Hutri-Kahonen Nina, Jula Antti, Loo Britt-Marie, Thomson Russell J, Lehtimäki Terho, Viikari Jorma S A, Raitakari Olli T, Juonala Markus. Cardiovascular risk scores in the prediction of subclinical atherosclerosis in young adults: evidence from the cardiovascular risk in a young Finns study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2010; 17(5):549–55.

71. Gohlke H. Risikostratifizierung mit unterschiedlichen Score-Systemen. *Clin Res Cardiol Suppl* 2006; 1(2):139–48.
72. Godia E C, Madhok R, Pittman J, Trocio S, Ramas R, Cabral D, Sacco R L, Rundek T. Carotid Artery Distensibility: A Reliability Study. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2007; 26(9):1157–65.
73. Harloff A, Zech T, Frydrychowicz A, Schumacher M, Schollhorn J, Hennig J, Weiller C, Markl M. Carotid intima-media thickness and distensibility measured by MRI at 3 T versus high-resolution ultrasound. *European radiology* 2009; 19(6):1470–9.
74. Assmann-Stiftung für Prävention. PROCAM - Gesundheitstest [online-Rechner] [cited 2016 Jun 19]. Available from: URL:<http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>.
75. Lorenz M W, Markus H S, Bots M L, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(4):459–67.
76. Pizzi C, Costa G M, Santarella L, Flacco M E, Capasso L, Bert F, Manzoli L. Depression symptoms and the progression of carotid intima-media thickness: a 5-year follow-up study. *Atherosclerosis* 2014; 233(2):530–6.
77. Kabir A A, Srinivasan S R, Sultana A, Chen W, Wei C Y, Berenson G S. Association between depression and intima-media thickness of carotid bulb in asymptomatic young adults. *The American journal of medicine* 2009; 122(12):1151.e1-8.
78. Tiemeier H, Breteler M M B, van Popele N M, Hofman A, Witteman J C M. Late-life depression is associated with arterial stiffness: a population-based study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003; 51(8):1105–10.
79. Simon A, Megnien J-L, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2010; 30(2):182–5.
80. Folsom A R, Kronmal R A, Detrano R C, O'Leary D H, Bild D E, Bluemke D A, Budoff M J, Liu K, Shea S, Szklo M, Tracy R P, Watson K E, Burke G L. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Archives of internal medicine* 2008; 168(12):1333–9.

81. Leboyer M, Soreca I, Scot J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer D J. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *Journal of affective disorders* 2012; 141(1):1–10.
82. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry* 2013; 74(1):15–25.
83. Jogestrand T, Eiken O, Nowak J. Relation between the elastic properties and intima-media thickness of the common carotid artery. *Clinical physiology and functional imaging* 2003; 23(3):134–7.
84. Lemne C, Jogestrand T, Faire U. Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1995; 26(1):34–9.
85. Joakimsen O, Bonna K H, Stensland-Bugge E, Jacobsen B K. Age and Sex Differences in the Distribution and Ultrasound Morphology of Carotid Atherosclerosis: The Tromso Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999 [cited 2016 Jul 31]; 19(12):3007–13.
86. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *Journal of hypertension* 1998; 16(11):1593–602.
87. Meyer M R, Prossnitz E R, Barton M. The G protein-coupled estrogen receptor GPER/GPR30 as a regulator of cardiovascular function. *Vascular pharmacology* 2011; 55(1-3):17–25.
88. Wysokinski A, Strzelecki D, Kloszewska I. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabetes & metabolic syndrome* 2015; 9(3):168–76.
89. Czepielewski Letícia, Filho Ledo Daruy, Brietzke Elisa, Grassi-Oliveira Rodrigo. Bipolar disorder and metabolic syndrome. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2012; 34:88–93.
90. Slomka J M, Piette J D, Post E P, Krein S L, Lai Z, Goodrich D E, Kilbourne A M. Mood disorder symptoms and elevated cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2012; 138(3):405–8.

91. Garcia-Portilla M P, Saiz P A, Bascaran M T, Martinez A S, Benabarre A, Sierra P, Torres P, Montes J M, Bousono M, Bobes J. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2009; 115(3):302–8.
92. Taxis K, Schorr S, Fouchier M, Slooff C, Bruggeman R. Is it appropriate to use cardiovascular risk scores in patients with psychotic disorders? *Schizophrenia Research* 2008; 102(1):169.
93. Goldstein B I, Carnethon M R, Matthews K A, McIntyre R S, Miller G E, Raghuvver G, Stoney C M, Wasiak H, McCrindle B W. Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132(10):965–86.
94. Rodbard H W, Blonde L, Braithwaite S S, Brett E M, Cobin R H, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger P S, Jovanovic L G, Levy P, Mechanick J I, Zangeneh F. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2007; 13 Suppl 1:1–68.
95. Faulkner G, Taylor A, Munro S, Selby P, Gee C. The acceptability of physical activity programming within a smoking cessation service for individuals with severe mental illness. *Patient education and counseling* 2007; 66(1):123–6.
96. Thorndike A N, Achtyes E D, Cather C, Pratt S, Pachas G N, Hoepfner S S, Evins A E. Weight gain and 10-year cardiovascular risk with sustained tobacco abstinence in smokers with serious mental illness: a subgroup analysis of a randomized trial. *The Journal of clinical psychiatry* 2016; 77(3):e320-6.
97. Giannarelli C, Bianchini E, Bruno R M, Magagna A, Landini L, Faita F, Gemignani V, Penno G, Taddei S, Ghiadoni L. Local carotid stiffness and intima-media thickness assessment by a novel ultrasound-based system in essential hypertension. *Atherosclerosis* 2012; 223(2):372–7.
98. Engelen L, Bossuyt J, Ferreira I, van Bortel L M, Reesink K D, Segers P, Stehouwer C D, Laurent S, Boutouyrie P. Reference values for local arterial stiffness. Part A: carotid artery. *Journal of hypertension* 2015; 33(10):1981–96.

99. Koskinen J, Magnussen C G, Viikari J S A, Kahonen M, Laitinen T, Hutri-Kahonen N, Lehtimäki T, Jokinen E, Raitakari O T, Juonala M. Effect of age, gender and cardiovascular risk factors on carotid distensibility during 6-year follow-up. The cardiovascular risk in Young Finns study. *Atherosclerosis* 2012; 224(2):474–9.
100. Cobble M BB. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgraduate medicine* 2010; 122(1):10–8.
101. Lin H-C, Tsai S-Y, Lee H-C. No higher risk of myocardial infarction among bipolar patients in a 6-year follow-up of acute mood episodes. *Psychosomatic medicine* 2008; 70(1):73–6.
102. Callaghan R C, Khizar A. The incidence of cardiovascular morbidity among patients with bipolar disorder: a population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *Journal of affective disorders* 2010; 122(1-2):118–23.
103. Correll C U. Elevated cardiovascular risk in patients with bipolar disorder: when does it start and where does it lead? *The Journal of clinical psychiatry* 2008; 69(12):1948–52.
104. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza A C, Frey B N, Gomes F A, Tramontina J, Kauer-Sant'-Anna M, Grassi-Oliveira R, Post R M. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2008; 32(4):675–92.
105. Torrent C, Amann B, Sanchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, Rosa A R, Scott J, Vieta E. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2008; 118(1):4–18.
106. Glassman A H, Bigger J T. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *The American journal of psychiatry* 2001; 158(11):1774–82.
107. Touboul P-J, Labreuche J, Bruckert E, Schargrodsky H, Prati P, Tosoet A, Hernandez-Hernandez R, Woo K-S, Silva H, Vicaute E, Amareco P. HDL-C, triglycerides and carotid IMT: a meta-analysis of 21,000 patients with automated edge detection IMT measurement. *Atherosclerosis* 2014; 232(1):65–71.
108. Oliver J J, Webb D J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003; 23(4):554–66.

## Anhang 1

<b>F31 bipolare affektive Störung</b>	
<b>F31.0</b>	<b>bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode</b>
A	Die gegenwärtige Episode erfüllt die Kriterien für eine Hypomanie (F30.0).
B	In der Anamnese findet sich mindestens eine andere affektive Episode, die die Kriterien für eine hypomanische oder manische Episode (F30), depressive Episode (F32) oder gemischte affektive Episode (F38.00) erfüllte.
<b>F31.1</b>	<b>bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome</b>
A	Die gegenwärtige Episode erfüllt die Kriterien für eine Manie ohne psychotische Symptome (F30.1).
B	In der Anamnese findet sich wenigstens eine andere affektive Episode, die die Kriterien für eine hypomanische oder manische Episode (F30), depressive Episode (F32) oder gemischte affektive Episode (F38.00) erfüllte.
<b>F31.2</b>	<b>bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen</b>
.20	mit synthymen psychotischen Symptomen
.21	mit parathymen psychotischen Symptomen
A	Die gegenwärtige Episode erfüllt die Kriterien für eine Manie mit psychotischen Symptomen (F30.2).
B	In der Anamnese findet sich mindestens eine andere affektive Episode, die die Kriterien für eine hypomanische oder manische Episode (F30), depressive Episode (F32) oder gemischte affektive Episode (F38.00) erfüllte.
<b>F31.3</b>	<b>bipolar affektive Störung, gegenwärtig leicht bis mittelgradige depressive Episode</b>
.30	ohne somatisches Syndrom
.31	mit somatischem Syndrom
A	Die Gegenwärtige Episode erfüllt entweder die Kriterien für eine leichte (F32.0) oder eine mittelgradige (F32.1) depressive Episode
B	In der Anamnese findet sich mindestens eine andere affektive Episode, die die Kriterien für eine hypomanische oder manische Episode (F30), depressive Episode (F32) oder gemischte affektive Episode (F38.00) erfüllte.

F31.4 bipolar affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

- A Die gegenwärtige Episode erfüllt die Kriterien für eine schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2).
- B In der Anamnese findet sich mindestens eine andere affektive Episode, die die Kriterien für eine hypomanische oder manische Episode (F30), depressive Episode (F32) oder gemischte affektive Episode (F38.00) erfüllte.

F31.5 bipolar affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen

.50 mit synthymen psychotischen Symptomen

.51 mit parathymen psychotischen Symptomen

- A Die gegenwärtige Episode erfüllt die Kriterien für eine schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3).
- B In der Anamnese findet sich mindestens eine andere affektive Episode, die die Kriterien für eine hypomanische oder manische Episode (F30), depressive Episode (F32) oder gemischte affektive Episode (F38.00) erfüllte.

F31.6 bipolar affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode

- A Die gegenwärtige Episode ist entweder durch eine Mischung oder einen schnellen Wechsel (innerhalb von wenigen Stunden) von hypomanischen, manischen und depressiven Symptomen charakterisiert.
- B Manische und depressive Symptome müssen die meiste Zeit während eines Zeitraumes von mindestens zwei Wochen deutlich vorhanden sein.
- C In der Anamnese findet sich wenigstens eine eindeutig belegte hypomanische oder manische Episode (F30), eine depressive Episode (F32) oder eine gemischte affektive Episode (F38.00).

F31.7	bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert
	<p>Der gegenwärtiger Zustand erfüllt nicht die Kriterien für eine depressive oder manische Episode irgendeines Schweregrades oder für irgendeine andere affektive Störung des Kapitels F3</p> <p>A</p> <p>B In der Anamnese findet sich wenigstens eine eindeutig belegte hypomanische oder manische Episode (F30) und zusätzlich mindestens eine andere affektive Episode (hypomanisch oder manisch (F30), depressiv (F32) oder gemischt (F38.00)).</p>
F31.8	sonstige bipolare affektive Störungen
	.80 Bipolar-II Störung:
	Neben einer oder mehreren depressiven Episoden treten eine oder mehrere hypomanische Episoden auf aber keine manischen
	.81 bipolare Störung mit schnellem Phasenwechsel (rapid cycler)
	Die Kriterien für eine bipolar affektive Störung (F31.0 - F31.7) müssen erfüllt sein. Mindestens 4 Episoden einer bipolar affektiven Störung innerhalb von 12 Monaten müssen vorliegen. Die Episoden sind abgegrenzt durch einen Wechsel zu einer Episode des entgegengesetzten affektiven Poles oder zu einer gemischten Episode oder durch eine Remission.
F31.9	bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet

**Tabelle 17** ICD-10 Kodierungen der Bipolaren affektiven Störungen (2)