

Diplomarbeit

**Veränderungen des Fettstoffwechsels
bei PatientInnen mit Bipolarer Störung**

eingereicht von

Marisa Klebermass

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

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Eva Reininghaus, MBA

und

Dr. med. univ. Carlo Hamm

Graz, 17.05.2019

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 17.05.2019

Marisa Klebermass eh

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank für die Unterstützung während der Zeit meines Medizinstudiums gilt zuallererst meiner Familie. Insbesondere sind meine Eltern Robert und Aurelia zu erwähnen, welche mir dieses Studium ermöglicht und mich in all meinen Entscheidungen unterstützt haben, sowie meine Schwester Eva-Maria, welche mir seit jeher ein großartiges Vorbild ist und war. Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Freund Raphael bedanken, der mir vom ersten Tag meines Studiums an in allen Lebenslagen stets beiseite stand und mich unterstützt hat.

Für die umfangreiche Betreuung und die Ermöglichung dieser Diplomarbeit möchte ich mich außerdem ganz herzlich bei Priv. Doz. Dr. med. et scient. med. Eva Reininghaus, MBA und Dr. med. univ. Carlo Hamm bedanken, welche viel Geduld mit mir hatten, und deren Engagement und Hilfe ich sehr zu schätzen weiß. Zu guter Letzt gilt dem gesamten interdisziplinären Team der Bipolar Ambulanz sowie allen Beteiligten der BIPFAT- und BIPLONG-Studie mein Dank für die lehrreiche und spannende Zeit während meiner wissenschaftlichen Mitarbeit in der Spezialambulanz für bipolare Störungen.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	2
DANKSAGUNG	3
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	10
TABELLENVERZEICHNIS	11
ZUSAMMENFASSUNG	12
ABSTRACT	14
EINLEITUNG	16
Hintergründe	18
Die bipolare affektive Störung	18
Klassifikation und Diagnose	18
Klinik	21
Epidemiologie und Prognose	24
Ätiopathogenese	25
Therapie	26
Phasenprophylaktika und Stimmungsstabilisierer	27

Antimanika	29
Antidepressiva	29
Antipsychotika	31
Psychopharmaka und Fettstoffwechsel	31
Fettstoffwechsel	32
Lipide	32
TAG	32
Cholesterin	33
Lipoproteine	33
Lipidstoffwechselstörungen	35
Auswirkungen der Dyslipidämien	35
Ätiologie primärer und sekundärer Dyslipidämien	36
Epidemiologie und Prognose	39
Therapie der polygenen Hypercholesterinämie	41
Adipositas	43
Diagnostik und Epidemiologie	43
Ätiologie	44
Komorbiditäten	46
Adipositas und Bipolare Störung	48
Dyslipidämie und Bipolare Störung	49
Medikamentöse Behandlung von Dyslipidämien bei bipolarer Störung	51
MATERIAL UND METHODEN	52
Einschlusskriterien	52

Ablauf der Studie	53
Kohortenbeschreibung	54
ERGEBNISSE	55
BIPFAT –Anthropometrie, Laborparameter und Medikation	55
Anthropometrie	55
Laborparameter	57
Medikation	60
BIPLONG Folgevisiten – Anthropometrie, Laborparameter und Medikation im Verlauf	60
Anthropometrie	61
Laborparameter	62
Medikation	63
DISKUSSION	63
Studienauswertungen im Vergleich	64
Therapeutische Ansätze	66
Limitationen	69
LITERATURVERZEICHNIS	70

Abkürzungen und deren Erklärung

Apo-E	Apolipoprotein E
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body-Mass-Index
BCL-2	B-Cell-Lymphoma Protein 2
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CETP	Cholesterinestertransferprotein
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
EPS	Extrapyramidales Syndrom
EKG	Elektrokardiogramm
FTO	Fat mass and obesity-associated protein
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GC	Glasgow Coma Scale
GSK-3	Glykogen-Synthase-Kinase 3
GHRH	Growth hormone releasing hormone
H1-Rezeptor	Histamin1-Rezeptor
HAMD	Hamilton rating scale for depression
HDL	High density lipoprotein

HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
ICD-10	International Classification of Diseases
IDL	Intermediate density lipoproteins
KHK	Koronare Herzkrankheit
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
LDL	Low density lipoprotein
MAO	Monoaminoxidase
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRT	Magnetresonanz-Tomografie
NaSSA	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antagonisten
NW	Nebenwirkungen
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
SKID	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
SNDRI	Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitor

SSNRI	Selektiver-Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
SSRI	Selektiver-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor
TAG	Triacylglyceride
V1/2	Visite 1/Visite 2
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist to hip – ratio
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
YMRS	Young Mania Rating Scale
5-HT	5-Hydroxytryptophan
5-HT _{2c} -Rezeptor	Subtyp des 5-Hydroxytryptamin-Rezeptors

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: GESCHLECHTERVERTEILUNG IN KONTROLL- UND PATIENTINNENGRUPPE	55
ABBILDUNG 2: ADIPOSITAS-KLASSEN NACH WHO-KRITERIEN	56
ABBILDUNG 3: PRÄVALENZ DES METABOLISCHEN SYNDROMS IN DER STUDIENKOHORTE	60

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: FORMALE KRITERIEN DER 4 AFFEKTIVEN EPISODENARTEN NACH ICD-10	20
TABELLE 2: WEITERE SYMPTOME DER AFFEKTIVEN EPISODENARTEN NACH ICD-10.....	21
TABELLE 3: PHARMAKOLOGISCHE THERAPIEMÖGLICHKEITEN	27
TABELLE 4: ÜBERSICHT DER PHASENPROPHYLAXE.....	28
TABELLE 5: BEHANDLUNG DEPRESSIVER EPISODEN	30
TABELLE 6: SEKUNDÄRE FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN.....	37
TABELLE 7: CHOLESTERIN-SERUMKONZENTRATIONEN NACH RISIKOPROFIL	40
TABELLE 8: PATHOPHYSIOLOGIE DER DYSLIPIDÄMIEN BEI ABDOMINELLER ADIPOSITAS	46
TABELLE 9: ERGEBNISÜBERSICHT DYSLIPIDÄMIEN BEI BIPOLARER STÖRUNG	50
TABELLE 10: ÜBERSICHT AUSSCHLUSSKRITERIEN DER BIPFAT-STUDIE	53

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei PatientInnen mit bipolarer Störung treten kardiovaskuläre Ereignisse mit tödlichem Ausgang, verglichen mit der psychisch gesunden Normalbevölkerung, im Schnitt 10 Jahre früher auf (1). In meiner Arbeit werden die somatischen Komorbiditäten der bipolaren affektiven Störung, insbesondere Dyslipidämie als Prädispositionsfaktor für Atherosklerose, erläutert. Die facettenreiche Klinik der bipolaren Störung, das Krankheitsbild Adipositas und Dyslipidämie sowie deren Therapiemöglichkeiten werden auf Basis einer Literaturrecherche vorgestellt.

Methoden: Im Rahmen der BIPFAT-Studie erhobene PatientInnendaten bezüglich BMI, Taillenumfang, LDL-Cholesterinspiegeln sowie Triacylglycerid-Werten (TAG) im Serum und deren lipidsenkende Medikation wurden retrospektiv analysiert und mit gesunden Kontrollpersonen verglichen. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der selben Parameter aus Daten der BIPLONG-Studie, welche zum Zeitpunkt der Auswertung ausschließlich PatientInnen einschloss und die Langzeitauswirkungen von Dyslipidämien bei bipolarer Störung prädiktieren soll. Die PatientInnenkohorte umfasste insgesamt 230 Personen, davon 113 Frauen und 117 Männer. In die Studie wurden 130 KontrollprobandInnen, davon 81 Frauen und 49 Männer, eingeschlossen.

Ergebnisse: Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die PatientInnen sowohl signifikant höhere BMI- ($p < 0.001$), LDL- ($p = 0.003$) und TAG-Werte ($p < 0.001$) als auch Taillenumfänge ($p < 0.001$). Des Weiteren präsentierte sich ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied bezüglich des Taillenumfangs ($p < 0.001$) und des BMI ($p < 0.001$) der PatientInnen (m>w). Die LDL- und TAG-Werte waren in der PatientInnenkohorte signifikant erhöht. Ein deutlicher geschlechtsspezifischer Unterschied der Laborwerte ließ sich nur in der PatientInnengruppe bezüglich der TG-Werte ($p < 0.001$) feststellen (m>w). Ein ebenso signifikantes Ergebnis zeigte die Analyse der Häufigkeit des metabolischen Syndroms, welches in der PatientInnengruppe mit 37% mehr als doppelt so häufig auftrat als in der Kontrollgruppe mit 17% ($p = 0.003$). In der Auswertung der BIPLONG-Verlaufsdaten

zeigten sich abermals erhöhte Messwerte und geschlechtsspezifische Unterschiede bei Taillenumfang und TAG-Werten, sowie eine nicht signifikante Zunahme des Serum-LDLs und des BMI zwischen V1 und V2.

Diskussion: In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass Fettstoffwechselstörungen und deren Komplikationen bei PatientInnen mit bipolarer Störung gehäuft auftreten. Präventionsansätze und potente Interventionsmöglichkeiten sind jedoch rar und bedürfen weiterer Erforschung. Der Schlüssel zum Erfolg könnte in der Integration nicht-medikamentöser Behandlungsansätze liegen, was bereits in der Vergangenheit vielversprechende Ergebnisse hervorbrachte. Eine fachlich betreute Lifestylemodifikation und Psychoedukation in Kombination mit einer Statin-Therapie sollte angestrebt werden, um die erfolgreiche Prävention von kardiovaskulären Komplikationen bei bipolarer Störung zu gewährleisten.

Abstract

Background: Patients with bipolar disorder sustain deadly cardiovascular complications about ten years prior to the healthy population (1). In my thesis, the background of physical illnesses and dyslipidemia as predisposition for atherosclerosis in bipolar patients will be presented. The background of bipolar disorders, obesity and dyslipidemia, as well as their multifaceted clinical appearance and therapeutic possibilities are presented based on literature-research.

Methods: The patients' data, which were collected throughout the BIPFAT-study, were retrospectively analyzed and compared to a healthy control group. Parameters of interest were the BMI, waist-circumference, LDL-cholesterol and triacylglycerides (TAG) levels as well as the intake of lipid-lowering drugs. The same parameters were analyzed to gain knowledge about the long-term influence of bipolar disorder on fat metabolism and the cardiovascular system, using anonymized patient's data from the BIPLONG-Study. The patients' cohort contained 230 people, including 113 women and 117 men. The control group counted 130 in total and consisted of 81 women and 49 men.

Results: In comparison to the healthy controls, bipolar patients showed a significantly increased BMI ($p < 0.001$), waist-circumference ($p < 0.001$), serum LDL-cholesterol ($p < 0.003$) and TAG ($p < 0.001$). Also, there were gender-specific differences (m>w) concerning the BMI ($p < 0.001$) and waist-circumference ($p > 0.001$). The mean LDL-cholesterol and TAG levels were significantly higher in the patients' group, showing a clear gender-specific difference (m>w) concerning TAG levels ($p < 0.001$). More than twice as many patients (37%) than controls (17%) fulfilled the criteria of suffering from metabolic syndrome ($p = 0.003$). The BIPLONG data also showed increased TAG and gender-specific differences from V1 to V2, as well as a non-significant rise in BMI and LDL-levels between V1 and V2.

Discussion: Our study proofed that dyslipidemia as well as its complications are frequent in patients with bipolar disorder. Possibilities and potent ways of intervention

to prevent the genesis of cardiovascular complications are rare and need further exploration. The integration of non-pharmacological treatment methods, which have been successfully used in the past, may lead to success. To efficaciously prevent cardiovascular complications, a combination of lipid-lowering medication and supervised lifestyle modification as well as psychoeducation should be considered.

Einleitung

„Krankheit stellt sich dann ein, wenn der Organismus die autoregulative Kompetenz zur Bewältigung von auftretenden Störungen auf beliebigen Ebenen des Systems „Mensch“ nicht ausreichend zur Verfügung stellen kann und relevante Regelkreise für die Funktionstüchtigkeit des Individuums überfordert sind bzw. ausfallen“(2). So beschreibt Josef W. Egger in seiner Arbeit über das biopsychosoziale Krankheitsmodell das ganzheitliche Krankheitsverständnis, nach dem es weder psychosomatische noch nicht-psychosomatische Krankheiten gibt. Die körperliche und geistige Ebene sind vielmehr parallel verschaltet und gleichermaßen für das dynamische Geschehen des Gesundheitszustandes verantwortlich. Dem entstandenen Schaden auf den Menschen ist demnach weitaus mehr Bedeutung zu schenken, als der Systemebene auf welcher eine Störung auftritt (2).

Seit ich im Verlauf meines Studiums das erste Mal mit dem Thema biopsychosoziales Modell in Kontakt gekommen bin, bin ich von der Verbundenheit von Körper und Geist sowie der Notwendigkeit dieser Tatsache in die Einbeziehung etwaiger Behandlungs- und Therapiestrategien überzeugt.

Das Interesse an der biopsychosozialen Thematik sowohl an der Entstehung als auch am Verlauf der bipolaren Störung, lies mich 2016 die Entscheidung treffen, meine Diplomarbeit an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin am LKH Univ. Klinikum Graz schreiben zu wollen.

Unter bipolar Erkrankten ist die Prävalenz für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie das metabolische Syndrom im Vergleich zu psychisch gesunden Menschen signifikant erhöht (3). PatientInnen mit bipolarer Störung zeigen eine erhöhte Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, welche im Schnitt in etwa 10 Jahre früher als bei der psychisch gesunden Normalbevölkerung auftreten (1). In dieser Arbeit möchte ich mich den Hintergründen somatischer Erkrankungen bei psychisch kranken Menschen, insbesondere den Veränderungen des Fettstoffwechsels als eine Prädisposition für die Entwicklung der Atherosklerose, widmen.

Als Teil der Forschungsgruppe der BIPLONG-Studie durfte ich PatientInnen mit bipolarer Störung begleiten und hinsichtlich messbarer mentaler und physischer Auffälligkeiten untersuchen. Über einen Zeitraum von 17 Monaten konnte ich an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin in der Spezialambulanz für bipolare affektive Störungen PatientInnen wissenschaftlich mitarbeiten und einen guten Einblick in das mitunter sehr facettenreiche Krankheitsbild der bipolaren Störung und derer diversen Verläufe gewinnen.

Die Spezialambulanz für PatientInnen mit bipolar affektiver Störung steht unter der Leitung von Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Eva Reininghaus, MBA und ist die einzige Ambulanz österreichweit, welche sich ausschließlich dieser Erkrankung widmet. Neben der Akutbehandlung von bipolaren PatientInnen werden auch eine Selbsthilfe- sowie eine Psychoedukationsgruppe angeboten. Durch die regelmäßige Abhaltung von Vortragsabenden für Betroffene und deren Angehörige wird die Verbesserung des Krankheitsverständnisses gefördert und zusätzlich ein Raum für Austausch und Kommunikation unter den PatientInnen geschaffen. Eine Priorität der Spezialambulanz für PatientInnen mit affektiver bipolarer Störung liegt außerdem in der Durchführung wissenschaftlicher Projekte, die zu den verschiedensten Fragestellungen bezüglich des Einflusses der genetischen Prädisposition oder des Darmmikrobioms durchgeführt werden. Der Schwerpunkt der Forschungsarbeit liegt derzeit am Thema Lebensstil und soll etwaige gemeinsame Stoffwechselwege von bipolarer Erkrankung und Übergewicht sowie den Zusammenhang zwischen sportlicher Betätigung und Entzündungs- beziehungsweise Stressmarkern im Blut mit der bipolaren Störung aufzeigen.

Die BIPLONG-Studie, eine Fortführung der BIPFAT-Studie, widmet sich seit einigen Jahren der Erforschung von Zusammenhängen zwischen Krankheitsverlauf, Therapieansprechen und Suizidalität mit der jeweiligen Lebensstilführung bipolarer PatientInnen. In halbjährlichen Abständen werden StudienteilnehmerInnen zur Visite in die Spezialambulanz eingeladen um die derzeitige Krankheitsphase sowie ihre Körpermaße, Blutwerte, Medikation und Lebensstilführung über die Dauer eines Vormittages zu erfassen. Ein weiterer wichtiger Teil der Visite besteht darin, mittels

Intelligenz-, Aufmerksamkeits- und Konzentrationstests die Kognition der PatientInnen und den Zusammenhang mit Symptomen ihrer psychischen Erkrankung auf selbige zu untersuchen. Über den Zeitraum der Studienteilnahme wird außerdem jährlich ein MRT-Scan des Gehirns und eine Sonografie der Arteria carotis communis, sowie halbjährlich ein EEG, durchgeführt.

Während meiner Mitarbeit bei der BIPLONG-Studie hatte ich die Möglichkeit die bereits beschriebenen Visiten selbstständig durchzuführen, kognitive Tests auszuwerten und Fremdratings, welche durch Assistenz- oder FachärztInnen durchgeführt wurden, beizuwohnen.

Hintergründe

Die bipolare affektive Störung

KLASSIFIKATION UND DIAGNOSE

Die bipolare affektive Störung ist gekennzeichnet durch mindestens zwei charakteristische Episoden, die einerseits aus Episoden gehobener Stimmung, also Hypomanie oder Manie, und andererseits aus Episoden gedämpfter Stimmung, das heißt Depression, bestehen. Das wiederholte Auftreten hypomaner oder manischer Episoden wird ebenfalls als bipolare Erkrankung eingestuft (4).

Mithilfe des Verzeichnisses ICD (engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), dessen 10. Auflage die Grundlage der folgenden Einteilung bildet, können Erkrankungen durch international gültige Codes klassifiziert werden. Die bipolare affektive Störung tritt in verschiedenen Formen auf, welche sich, unter Berücksichtigung der ICD-10 Klassifikation wie folgt einteilen lassen (5):

- Bipolar-I-Störung: Im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform treten sowohl depressive als auch manische Episoden auf; daher kommt auch die frühere Bezeichnung der ‚manisch-depressiven Krankheit‘.

- Bipolar-II-Störung: Abwechselndes Auftreten depressiver und hypomaner Episoden, ohne nachweisbare manische Phase. Bipolar-II-Störungen werden in der ICD-10 Klassifikation unter sonstige bipolare affektive Störungen angeführt.
- Rezidivierende manische bzw. hypomane Episoden: Nach ICD-10 Klassifikation sind PatientInnen, welche wiederholt an Manien oder Hypomanien leiden, als bipolar mit sonstigen Verläufen einzustufen.
- Das bipolare Spektrum beinhaltet des Weiteren:
 - Die Verlaufsform „rapid cyler“ – PatientInnen mit bipolarer Störung welche rasche Phasenwechsel aufweisen; mindestens 4 Episoden innerhalb eines Jahres
 - gegenwertig gemischte Episode – Kombination oder schneller Wechsel manischer und depressiver Symptome mit vorangegangenen depressiven, hypomanischen oder gemischten Episoden
 - Zykllothymie – Stimmungsinstabilität für mindestens 2 Jahre, sowie chronisch fluktuierende Phasen leichter depressiver Verstimmung und Hypomanien (5)

Um die Krankheit zu diagnostizieren, müssen die Episoden operationalisiert und einer affektiven Störung zugeordnet werden (6). Eine sorgfältige Anamnese sowie Fremdanamnese sind ausschlaggebend, wobei insbesondere bei depressiven Zustandsbildern auf frühere hypomane oder manische Episoden zu achten ist (5). Die folgende Abbildung stellt einen Überblick über die Kriterien der 4 affektiven Episodenarten dar (6):

Tabelle 1: Formale Kriterien der 4 affektiven Episodenarten nach ICD-10

Episode	Manie	Hypomanie	Depression	gemischte Episode
Dauer	≥1 Woche	≥ 4 Tage	≥ 2 Wochen	≥ 2 Wochen
Hauptsymptome	gehobene, expansive oder gereizte Stimmung	gehobene oder gereizte Stimmung	depressive Stimmung, Interessensverlust, Antriebsminderung	depressive/ (hypo-) manische Symptome, gemischt oder wechselnd
Anzahl notwendiger Symptome	3 von 9 weiteren Symptomen (4, falls Hauptsymptom ‚gereizte Stimmung‘)	3 von 7 weiteren Symptomen	4 von 10 (davon mind. 2 Hauptsymptome)	keine Angabe

Eigene Darstellung nach (6)

Neben den Hauptsymptomen ist vor allem die Anzahl der sogenannten ‚weiteren Symptome‘, ausschlaggebend, um eine Episode diagnostizieren zu können. In der nachfolgenden Tabelle sind die jeweiligen Merkmale manischer, hypomanischer und depressiver Episoden aufgelistet (6):

Tabelle 2: Weitere Symptome der affektiven Episodenarten nach ICD-10

Manisch	Hypomanisch	Depressiv
1 Steigerung der Aktivität, motorische Ruhelosigkeit	1 Steigerung der Aktivität, motorische Ruhelosigkeit	1 Interessensverlust
2 Rededrang	2 Rededrang	2 Unfähigkeit der emotionalen
3 Gedankenrasen/ Ideenflucht	3 Erhöhte Ablenkbarkeit	Reaktion auf freudige Ereignisse
4 Unangemessenes Verhalten durch Verlust sozialer Hemmungen	4 Verringertes Schlafbedürfnis	3 Fröhliches Erwachen
5 Verringertes Schlafbedürfnis	5 Übertriebene Einkäufe, leichtsinniges Verhalten	4 Morgentief
6 Größenwahn	6 Steigerung der Libido	5 Psychomotorische Hemmung
7 Erhöhte Ablenkbarkeit	7 Steigerung von Geselligkeit/Vertraulichkeit	6 Appetitverlust
8 Rücksichtsloses Verhalten ohne erkennen der Risiken		7 Gewichtsverlust
9 Steigerung der Libido, sexuelle Taktlosigkeit		8 Libidoverlust

Eigene Darstellung nach (6)

KLINIK

Das Charakteristikum der bipolaren affektiven Störung bilden manische und depressive Episoden. In der Manie befinden sich PatientInnen in einer euphorischen Stimmungslage, welche mit der tatsächlichen Situation der jeweiligen Person nicht im Einklang steht (5). Ein Kernpunkt des manischen Verhaltens ist die deutliche Abweichung von der gewohnten Persönlichkeit des Patienten/der Patientin. Diese

Symptomatik entwickelt sich häufig über einen Zeitraum von mehreren Monaten, bevor es zur vollen Ausprägung des Krankheitsbildes kommt (7). Obwohl auch ein akuter Beginn manischer Episoden möglich ist, so werden sie häufig von Frühwarnzeichen, beziehungsweise Vorsymptomen angekündigt.

Manische Episoden können in unterschiedlichen Ausprägungen auftreten. So wirken manische PatientInnen häufig fröhlich und einfallsreich, sind im Kontaktverhalten gesteigert und verspüren einen vermehrten Antrieb. Andere zeigen sich hingegen distanzlos und enthemmt, neigen zur Überschätzung der eigenen Möglichkeiten und reagieren mitunter gereizt oder aggressiv. Ein weiteres Merkmal der Manie bildet die Ideenflucht sowie auch die Tendenz, sinnlos erscheinende, hohe Geldausgaben zu tätigen. Häufig kommt es zu einer Minderung des Schlafbedürfnisses, sowie gesteigertem sexuellem Interesse und Größenwahn, welcher mit herabgesetztem Kritik- und Urteilsvermögen einhergeht (5). Manische PatientInnen bedienen sich außerdem oftmals unangebrachter Sprache, oder zeigen sexuell enthemmtes Verhalten, was in einer Gefährdung von persönlichen Beziehungen, beispielsweise der Ehe, resultieren kann (7). Aufgrund häufiger forensischer Komplikationen, induziert von Selbstüberschätzung und Hochstimmung, können manische PatientInnen in vielen Fällen geschäftsunfähig sein.

Unbehandelt hält eine manische Phase in etwa für 2-3 Monate an und klingt daraufhin, häufig begleitet von depressiven Nachschwankungen, ab. Zwar Genesen PatientInnen danach psychisch mehrheitlich, jedoch zeigen 7-14 % der Betroffenen bereits nach der ersten Episode einen chronischen Verlauf der bipolaren Störung, ohne zwischenzeitliche Vollremission (5).

Liegt eine leichtere Form der Manie vor, in der die PatientInnen den Bezug zur Realität noch behalten können, bezeichnet man die Phase als hypoman. Hypomane Episoden können sowohl bei bipolaren PatientInnen als auch bei PatientInnen mit bisweilen ausschließlich depressiver Symptomatik auftreten (7). Anders als bei der Manie, können Betroffene ihr Verhalten in sozial angemessener Weise kontrollieren. Bei 5-15% der hypomanen PatientInnen kommt es jedoch im weiteren Krankheitsverlauf zur Entstehung einer voll ausgeprägten Manie.

Das Auftreten von bipolaren Mischzuständen (das bedeutet das Gleichzeitige Vorliegen depressiver und manischer Symptome) ist häufig mit dysphorischer Manie, Schuldgefühlen und Aggressivität assoziiert. In den ersten Episoden der bipolaren Störung sind Mischzustände selten, jedoch treten sie im Langzeitverlauf in etwa 40% der manischen Episoden auf (5).

Tritt Stimmungsinstabilität - mit hypomanen Phasen und leicht depressiven Symptomen - über mindestens 2 Jahre auf, welche aufgrund der Ausprägung weder einer Manie noch einer mindestens mittelgradigen Depression zugeordnet werden kann, so handelt es sich um eine Zylothymie (6). Typischerweise kommt es zum Auftreten stärkerer Stimmungsausschläge in beide Richtungen, die das Maß psychisch Gesunder überschreiten. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln 10-50% der zylothymen PatientInnen eine bipolare Störung (5).

Depressive Episoden sind charakterisiert durch die Hauptsymptome Antriebslosigkeit mit erhöhter Erschöpfbarkeit, depressive Stimmung und Interessenlosigkeit sowie dem zusätzlichen Auftreten von Selbstwertverminderung, Schuldgefühlen und Suizidalität. Des Weiteren können psychosomatische und emotionale Beschwerden wie Schwitzen, kognitive Defizite oder Ängstlichkeit beobachtet werden (6). Im Gegensatz zur unipolaren Depression, weisen PatientInnen mit bipolarer Depression häufig Hyperphagie und Hypersomnie sowie psychomotorische Unruhe und psychotische Phasen auf. Oftmals fehlt außerdem die affektive Leidenskomponente, während die Primärpersönlichkeit sich hyperthym beziehungsweise extrovertiert präsentiert.

Im Langzeitverlauf der bipolaren Störung nimmt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von rapid-cycling Verläufen und bipolarer Mischzustände erheblich zu, was mit einer erhöhten Suizidalität wie auch Alkohol- und Substanzabhängigkeit einhergeht. Die Sterberate durch Suizid bei bipolaren PatientInnen liegt bei 19% (5). Die Lebenserwartung von bipolar Erkrankten ist, vermutlich sowohl bedingt durch Komorbiditäten wie auch eine erhöhte Suizidrate, im Vergleich zur mental gesunden Bevölkerung erniedrigt (8). Laursen et al publizierten diesbezüglich 2011 eine Studie, in welcher eine Reduktion der Lebenserwartung um 13.6 Jahre für Männer mit

bipolarer Störung und um 12.1 Jahre für Patientinnen nachgewiesen werden konnte (9).

EPIDEMIOLOGIE UND PROGNOSE

Die Lebenszeitprävalenz der bipolaren Störung beträgt in etwa 3% in der Gesamtbevölkerung. Unter Miteinbeziehung der bipolaren-Spektrumserkrankungen erhöht sich Prävalenz sogar auf circa 5% (10).

Die kumulative Inzidenz, erfasst mittels einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe innerhalb von 10 Jahren, betrug 2,9% für manische, 29,4% für depressive, 4,0% für hypomane und 19,0% für subdepressive Episoden (11). Die Erstmanifestation, in etwa 50% der Fälle eine depressive Episode, tritt meist im jungen Erwachsenenalter auf (12).

Die bipolare Störung wird vom Geschlecht beeinflusst. Zwar zeigt sich bezüglich der Häufigkeit eine gleichmäßige Geschlechterverteilung, jedoch unterscheiden sich die jeweiligen Krankheitsverläufe männlicher und weiblicher PatientInnen signifikant (5). Typ I der bipolaren Störung kommt bei Männern und Frauen gleich häufig vor, wohingegen bei der Prävalenz der bipolaren Störung Typ II eine Dominanz des weiblichen Geschlechts vorliegt. Signifikant ist auch die Tatsache, dass mit 80-90% die überwiegende Mehrheit der Betroffenen mit rapid-cycling Verlauf, Frauen sind (13). Sowohl Verlauf als auch Prognose der bipolaren Störung sind individuell sehr unterschiedlich (10). Häufig verläuft die Krankheit jedoch chronisch, beziehungsweise mit zahlreichen, wiederkehrenden depressiven oder manischen Episoden (12).

Bei circa 25% aller bipolaren PatientInnen persistieren hyperthyme oder subdepressive Symptome in Form einer Residualsymptomatik (5). Aufgrund der psychiatrischen und somatischen Komorbidität kommt es außerdem zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (12).

ÄTIOPATHOGENESE

Die Ätiologie der bipolaren Störung ist bisweilen noch nicht vollständig geklärt. Es ist jedoch anzunehmen, dass der Erkrankung in erster Linie neurobiologische Ursachen zugrunde liegen und ihre Ausprägung durch psychosoziale Belastungsfaktoren und kritische Lebensereignisse verstärkt wird. Der Einfluss genetischer Faktoren wurde in klassischen Familien- und Zwillingsstudien mehrfach belegt. Es konnte hierbei ein zehnfach erhöhtes Risiko für Verwandte ersten Grades bipolar Erkrankter gegenüber der Allgemeinbevölkerung festgestellt werden (12). Die Ergebnisse molekulargenetischer Studien weisen auf einen oligogenetischen Erbgang hin. Die Forschung konzentriert sich dahingehend derzeit auf Vulnerabilitätsgene, insbesondere jener der langen Arme der Chromosomen 10, 14 und 18, sowie der kurzen Arme des Chromosoms 9 (5).

Hinsichtlich neurochemischer Veränderungen ist von einem Mangel an Noradrenalin und Serotonin in der depressiven Phase sowie einer Erhöhung biogener Amine in der manischen Episode auszugehen. Untersuchungen weisen auf eine Dysfunktion in der Neurotransmission von Serotonin und Noradrenalin hin, was auch die Wirksamkeit serotonerger, beziehungsweise noradrenerg wirkender Antidepressiva neurochemisch erklären könnte. Den Neurotransmittern Dopamin und γ -Aminobuttersäure (GABA) wird eine bedeutsame Rolle in der Pathophysiologie der bipolaren Störung zugeschrieben. Es finden sich des Weiteren auch Auffälligkeiten in der intrazellulären Signaltransduktion – beispielsweise des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP), der G-Proteine oder der Proteinkinase C (12).

In mehreren Studien wurden anatomische Veränderungen der zerebralen Struktur nachgewiesen. Gehirnschans bipolarer PatientInnen zeigten beispielsweise eine Reduktion der Neuronen- und Gliazellichte im dorsolateralen Präfrontalcortex (14), Erweiterungen des 3. Ventrikels und der Seitenventrikel, sowie eine zerebelläre Volumenabnahme (15). Volumetrische Veränderungen des gesamten Hippocampus, sowie einzelner hippocampaler Areale, konnten ebenfalls mittels

Magnetresonanztomografie diagnostiziert werden. In einer 2015 publizierten Studie von Birner et al wurden sowohl Schädigungen der weißen Substanz als auch deren Zusammenhang mit einem gehäuften Auftreten von manischen Episoden bei männlichen Probanden nachgewiesen (18).

Besagte Veränderungen könnten möglicherweise durch eine medikamentöse Therapie mit Lithium reversiert werden. In einem 2014 publizierten Review beschreiben Otten und Meeter mehrere Studien, welche den Zusammenhang einer Lithiumtherapie mit einer wesentlich geringeren hippocampalen Volumenreduktion vermuten lassen (16). Hallahan et al detektierten neben dem Einfluss von Lithium außerdem eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der zerebralen Volumenreduktion und der Krankheitsdauer (17).

Einen weiteren beachtenswerten Faktor in der Entstehung der bipolaren Störung bildet die Neuroendokrinologie. Sowohl die Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse als auch Auffälligkeiten des Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-systems, insbesondere subklinische Abweichungen der Schilddrüsenstoffwechsellage, stellen einen krankheitsfördernden Faktor dar (12).

THERAPIE

Der therapeutische Ansatz der bipolaren Störung unterteilt sich in Akuttherapie und Phasenprophylaxe. Neben der Akutsymptomatik sollte demnach der Verlauf der Erkrankung sowie Risikofaktoren für das erneute Auftreten affektiver Episoden berücksichtigt werden. Zur Verfügung stehende Behandlungsverfahren sind: Pharmakotherapie, Psychotherapie und -edukation, Selbstmanagement und unterstützende Therapieverfahren. Es wird je nach Phasenverlauf, Häufigkeit, Grad der Einschränkung und Notwendigkeit einer Akutbehandlung über das zu verwendende Verfahren entschieden (19).

In der nachfolgenden Tabelle soll ein Überblick über die pharmakologisch zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten gegeben werden:

Tabelle 3: pharmakologische Therapiemöglichkeiten

Gesamtübersicht der pharmakologischen Therapiemöglichkeiten bei bipolarer Störung	
	Wirkstoffklasse
Phasenprophylaxe	Lithium Antikonvulsiva (Lamotrigin, Valproat) Atypische Antipsychotika (Aripiprazol, Olanzapin, Risperdal, Ziprasidon, Quetiapin)
Antimanische Therapie	Lithium Antikonvulsiva
Antidepressive Therapie	Lithium *(2) SSRI *(1) SNDRI (Bupropion) Quetiapin

Eigene Darstellung

*(1) SNRI.....selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor

*(2) SSRI.....selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor

Phasenprophylaktika und Stimmungsstabilisierer

Als Phasenprophylaktika werden Substanzen, die der Prophylaxe depressiver und/oder manischer Stimmungsschwankungen dienen, bezeichnet. Wichtige Vertreter dieser Medikamentengruppe sind Lithium, Antikonvulsiva wie Valproat und atypische Antipsychotika wie beispielsweise Quetiapin. Stimmungsstabilisierer werden vor allem zur Rezidivprophylaxe bei bipolaren affektiven Erkrankungen, aber auch in der Akuttherapie von Manien und bipolarer Depression eingesetzt (20).

Tabelle 4: Übersicht der Phasenprophylaxe

Übersicht der Phasenprophylaxe				
Substanz	Indikation	Anwendung	Nebenwirkungen	*
Lithium	Suizidprophylaxe	früher Einsatz, Drugmonitoring bei geringer therapeut. Breite + Quetiapin der Monotherapie überlegen	Tremor, Müdigkeit, Gewichtszunahme (20)	1
Valproat	nach manischer Phase, rapid- cycling (21)	nicht im gebärfähigen Alter	Übelkeit, Gewichtsveränderungen, Ataxie (21)	3
Aripiprazol	Manie- Prophylaxe			1
Olanzapin	Manie- Prophylaxe	nach Ansprechen auf Therapie bei Manie	Gewichtszunahme(22)	2
Quetiapin	bipolare Depression rapid-cycling (21)		Insulinresistenz, QT-Zeit ↑ (21)	1
Lamotrigin	bipolare Depression			1

Eigene Darstellung nach (23)

*Empfehlungsgrad nach WFSBP (engl.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry)

Antimanika

Akute manische Phasen bedürfen einer von der Phasenprophylaxe abweichenden Anwendungsweise und Dosierung.

Lithiumsalze sind neben dem Einsatz zur Stimmungsstabilisierung ebenfalls zur Behandlung akuter Manien indiziert. Nach rascher Aufdosierung soll ein Spiegel von 1,0-1,2 mmol/L erreicht werden (24). Die Wirklatenz des antimanischen Effekts kann bis zu 2 Wochen betragen (21).

Auch Carbamazepin und Valproinsäure sind als Antikonvulsiva bei akuten manischen Episoden zulässig. Während Carbamazepin einen Spiegel von 6-12 µg/mL erreichen sollte, kann in der Akutphase ein Valproinsäurespiegel von bis zu 120 µg/ml angestrebt werden. Zur antimanischen Behandlung können des Weiteren auch atypische Neuroleptika sowie kurzfristig Benzodiazepine angewandt werden (24).

Antidepressiva

Folgende chemisch unterschiedliche Arzneimittel, die sowohl antriebsnormalisierend als auch stimmungsaufhellend wirken, werden unter diesem Begriff zusammengefasst (20):

- Tri-und tetrazyklische Antidepressiva
- Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer
- Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)
- Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI)
- Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme Inhibitoren (SSNRI)
- Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antagonisten (NaSSA) (21)
- Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNDRI)
- Melatonin-Antagonisten
- Multimodale Antidepressiva
- Atypische Antidepressiva
- Pflanzliche Antidepressiva (20)

Unter medikamentöser antidepressiver Therapie besteht das Risiko des Auftretens sogenannter TEAS (engl.: treatment emergent affective switches), also affektiver Umschwünge. Um das Risiko von TEAS möglichst gering zu halten, ist der gemeinsame Einsatz von Antidepressiva mit Stimmungsstabilisierern als Teil eines Gesamtbehandlungskonzepts anzustreben. Sowohl bei psychomotorischer Unruhe und affektiven Mischzuständen, als auch beim zusätzlichen Vorhandensein von mehr als zwei Symptomen einer manischen Episode sollte auf die Verabreichung von Antidepressiva verzichtet werden (25).

Im folgenden tabellarischen Überblick sind die zu treffenden Handlungsschritte beim Auftreten leichter bis schwerer depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung zusammengefasst:

Table 5: Behandlung depressiver Episoden

Behandlung der Major Depression bei bipolarer Störung			
Indikation	Substanzen	Anwendung	Anmerkung
Leichte Depression	* ⁽¹⁾ KVT + Lithium		off label
	Quetiapin		off label
Mittelschwere / schwere Depression	* ⁽³⁾ SSRI	Akutbehandlung, Monotherapie vermeiden	
	Quetiapin	max. 300mg/Tag	häufig starke metabolische * ⁽²⁾ NW
Therapieversagen bei schwerer bipolarer Depression	Lamotrigin		off label

Eigene Darstellung nach (25)

*⁽¹⁾ *KVT*.....*kognitive Verhaltenstherapie*

*⁽²⁾ *NW*.....*Nebenwirkungen*

*⁽³⁾ *SSRI*.....*Selektive-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor*

Antipsychotika

Die Arzneimittelgruppe der Antipsychotika, früher Neuroleptika, kann in Typika und Atypika eingeteilt werden.

Typika sind Antipsychotika der 1. Generation. Man unterscheidet je nach neuroleptischer Potenz, extrapyramidalen Symptomen (EPS) und sedierender Wirkung hoch- mittel- und niedrigpotente Typika.

Atypika weisen eine wesentlich geringere Wahrscheinlichkeit für EPS auf und sind den Typika bezüglich ihrer Wirksamkeit bei schizophrener Negativsymptomatik und kognitiven Störungen überlegen (24). Sie sind durch ihr günstigeres Nebenwirkungsrisiko im Vergleich zur antipsychotischen Potenz charakterisiert (21).

Bezüglich des Hauptwirkungsspektrums erzielen sowohl atypische als auch typische Antipsychotika eine Dämpfung von affektiver Gespanntheit im Rahmen einer antiaggressiven Wirkung, sowie Trugwahrnehmungen und Wahnerlebnissen im Sinne einer antipsychotischen Wirkung (24).

Psychopharmaka und Fettstoffwechsel

Wie bereits erwähnt, kann die Einnahme von Psychopharmaka das Körpergewicht der PatientInnen maßgeblich verändern, da sie die Hunger- und Sättigungsregulation des Körpers beeinflussen können. Das Ausmaß differiert je nach Wirkstoff auf die jeweiligen Serotonin-, Dopamin-, Noradrenalin-, Histamin- und Acetylcholinrezeptoren. So kommt es beispielsweise durch die Blockade der Serotonin-(5-HT)-2c-Rezeptoren zur Steigerung des Hungergefühls, oder zur Modulation des Belohnungssystems durch Dopamin-(D2)-Rezeptorblockaden. Ein weiterer Faktor, der einer Gewichtszunahme zugrunde liegen kann, ist die Blockade

der H1-Histamin-Rezeptoren (26) – ein Mechanismus welcher vielen Vertretern der oben genannten Wirkungsklassen ein Gemeinsamer ist. Der H1-Rezeptor wird beispielsweise durch einige trizyklische Antidepressiva, atypische und typische Neuroleptika sowie durch NaSSA blockiert (27).

Fettstoffwechsel

LIPIDE

Fette sind ein grundlegender Bestandteil unserer Ernährung. Ungefähr 25-30% des täglichen Kalorienbedarfs werden über Nahrungsfette, je zu einem Drittel ungesättigt, mehrfach ungesättigt und gesättigt, gedeckt (28). Lipide übernehmen lebenswichtige Brennstoff- und Baustofffunktionen und dienen als Isolatoren (29). Großteils werden sie in Form von Triacylglyceriden (TAG) aufgenommen, und sind wichtige Energiespeicher. Bestimmte essentielle Fettstoffe, wie Linolsäure und alpha-Linolensäure, die strukturelle Komponenten der Zellmembran bilden, müssen über die Nahrung zugeführt werden. Des Weiteren sind Fette unerlässlich für die Aufnahme der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K (28).

TAG

Bei der Lipogenese werden, vorwiegend im Fettgewebe, aus Glycerin und drei Fettsäuren die TAG hergestellt. Sie sind Speicherstoffe und werden hauptsächlich im Zytosol der Adipozyten gespeichert, sowie in Hungerzeiten vom Körper bereitgestellt (30). TAG haben eine vollständig apolare Struktur und werden als Neutralfette bezeichnet (29). Aufgrund ihrer Unfähigkeit Membranen zu passieren, müssen sie im Darm zerlegt, aufgenommen und wieder zusammengebaut werden. Um TAG herzustellen, müssen zuvor sowohl die Fettsäuren zu Acetyl-Coenzym A, als auch das Glycerin mittels Phosphorylierung aktiviert werden. Die Lipogenese kann also nur mithilfe der Glykolyse ablaufen. Des Weiteren ist das Vorhandensein von Insulin im

Blut ein maßgeblicher Faktor, da nur dadurch eine vermehrte Aufnahme von Glukose in die Fettzellen möglich ist (30).

Cholesterin

Cholesterin leitet sich vom Steran ab und übernimmt essentielle Vorgänge wie den Aufbau von Membranen, Steroidhormonen und Gallensäuren. Ist der Bedarf an Cholesterin gedeckt, kann es intrazellulär in Form eines Cholesterinesters gespeichert werden. Der Transport im Blut erfolgt ebenfalls Großteils als Cholesterinester in Lipoproteinen.

Die mithilfe von Cholesterin hergestellten Gallensäuren transportieren die mit der Nahrung aufgenommenen Lipide vom Darm ins Blut und gewährleisten letztendlich die Ausscheidung von Cholesterin (29).

Die Regulation des Cholesteringleichgewichts erfolgt über die Resorption aus der Nahrung, die Ausscheidung und die endogene Neusynthese. Durch cholesterinreiches Essen wird die endogene Synthese gehemmt (30).

LIPOPROTEINE

Der Transport von Lipiden im Blut erfolgt über kugelförmige Mikroemulsionen, sogenannte Lipoproteine. Sie bestehen aus einem hydrophoben Triacylglycerin- und Cholesterinester-Kern, haben eine amphiphile Hülle aus Phospholipiden und Cholesterin und enthalten Apolipoproteine.

Die Lipoproteine lassen sich hinsichtlich ihrer Größe, Dichte, Lipidzusammensetzung, Anteil an Apolipoproteinen und ihres Bildungsortes unterscheiden (31).

Je nach Dichte unterscheidet man Chylomikronen, VLDL (engl.: very low density lipoproteins), IDL (engl.: intermediate density lipoproteins), LDL (engl.: low density lipoproteins) und HDL (engl.: high density lipoproteins).

Lipoproteine können wie folgt in zwei funktionelle Gruppen eingeteilt werden.

- Triacylglyceridreiche Lipoproteine – Chylomikronen, VLVD, VLDL, IDL verteilen TAG auf das Gewebe, danach folgen Abbau oder Speicherung.
- Cholesterinreiche Lipoproteine – LDL und HDL verteilen Cholesterin und bilden durch die längere Blutzirkulation einen schnell verfügbaren Cholesterinspeicher (30).

Um die Lipide vom Darm in die Peripherie zu transportieren, sind Chylomikronen notwendig (31). Sie umgehen die Vena portae und gelangen aus der Darmmukosa direkt in die Lymphe. So werden primär periphere Gewebe und schlussendlich die Leber, mit durch die TAG-Abgabe verkleinerten, sogenannten Chylomikronen-Remnants, versorgt (30). Die endozytierten TAGs, neu synthetisierten TAGs und Cholesterin werden in Form von VLDL wiederum in die Peripherie exportiert, wo sie die Lipoproteinlipase aktivieren und Fettsäuren freisetzen (31). Durch die Abgabe von TAGs reduzieren sich die VLDL abermals und werden zu IDL und letzten Endes zu LDL, welches vorrangig aus Cholesterin besteht (30). Die LDL transportieren das Cholesterin sowohl zur Leber als auch zu extrahepatischen Geweben und werden endozytiert, wodurch die Verdauung der Apolipoproteine ermöglicht wird. Freies Cholesterin gelangt ins Zytosol, womit die Cholesterinsynthese gehemmt, Cholesterin in seine Speicherform verestert, und die LDL-Rezeptor-Synthese blockiert wird (31). LDL sind langlebiger als VLDL und bilden ein schnell verfügbares Cholesterinreservoir, vor allem für steroidhormonproduzierende Gewebe (30). Das als Transporter fungierende HDL wird benötigt um überflüssiges Cholesterin aus extrahepatischen Zellen sowie dem Blut aufzunehmen und den Rücktransport zur Leber zu gewährleisten (31). Naszentes HDL reift durch Cholesterinaufnahme zum HDL, an dessen Oberfläche Cholesterin gebunden und verestert wird. Durch die Speicherung im hydrophoben Kern wird die Oberfläche des HDL wieder frei für die Bindung von weiterem Cholesterin. Über ApoE- und Scavenger-Rezeptoren kann HDL beziehungsweise deren Cholesterinester schlussendlich in die Leber aufgenommen werden (30).

LIPIDSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

Richtwerte

Sind die Blutfette über das normale Maß erhöht, so spricht man von einer Hyperlipoproteinämie. Sie kann sowohl als Hypercholesterinämie (> 200 mg/dl), Hypertriacylglyceridämie (> 150 mg/dl) als auch als kombinierte Hyperlipoproteinämie auftreten (31).

Auswirkungen der Dyslipidämien

Ist der LDL-Wert über 160 mg/dl erhöht, reichert sich überschüssiges LDL an der Gefäßintima an und wird oxidiert. Aufgrund dessen werden Zytokine und Prostaglandine abgesondert und T-Lymphozyten sowie Makrophagen angelockt. Diese nehmen das oxidierte LDL über Scavenger-Rezeptoren auf. Aufgrund der fehlenden negativen Rückkoppelung, reichern sich die LDL ungehemmt an und es entstehen sogenannte Schaumzellen. Die teilweise aufplatzenden Schaumzellen setzen Lipidplaques frei, die sich an die Intima lagern und durch die Ausbildung einer Kollagenschicht zu fibrösen Plaques werden, welche das Gefäßlumen nach und nach stenosieren. Dieses als Atherosklerose bekannte Krankheitsbild stellt den wichtigsten Risikofaktor für das Erleiden eines Herzinfarktes dar (30).

Im Gegensatz dazu können die Blutfettwerte natürlich ebenso erniedrigt sein, was im Falle des HDL ebenfalls mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko einhergeht (32). Eine Erniedrigung des HDL-Wertes unter 40mg/dl bei Männern und unter 50 mg/dl bei Frauen ist dementsprechend mit einem höheren Atheroskleroserisiko vergesellschaftet (33).

HDL-Efflux-Kapazität und Arylesterase-Aktivität der Paraoxonase

Die atheroprotektive Wirkung des HDL resultiert aus seiner Fähigkeit Cholesterin aus Makrophagen und Schaumzellen zu lösen und aufzunehmen. Die sogenannte HDL-Efflux-Kapazität gibt Auskunft über die Funktionalität des HDL, welche über den

Ausstrom des Cholesterins aus den Makrophagen definiert wird (34). Man vermutet eine Assoziation der HDL-Efflux-Kapazität mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, was den Biomarker zu einem potentiellen neuen Risikofaktor in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen macht (35)(34).

Ein weiterer, junger Forschungsschwerpunkt liegt in der Messung der Arylesterase-Aktivität der Paraoxonase. Die Paraoxonase ist ein HDL-assoziiertes Enzym welches über Hydrolyse die Lipidperoxidation von LDL unterbindet und somit die Entstehung von atherosklerotischen Plaques negativ beeinflusst (36). Bestimmte Genpolymorphismen des Paraoxonase-Enzyms stehen außerdem in Verdacht, mit einem höheren Risiko für das metabolische Syndrom vergesellschaftet zu sein (37).

Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage ist derzeit davon auszugehen, dass einer ausgeprägten Erhöhung von LDL sowie einer extremen Erniedrigung von HDL die höchste Pathogenität beizumessen ist (32).

Ätiologie primärer und sekundärer Dyslipidämien

Oftmals kommen Fettstoffwechselstörungen, insbesondere eine Erhöhung der Blutfette, familiär gehäuft vor. Ursächlich dafür können mono- oder polygene Defekte sein, die in Form einer familiären Hypercholesterinämie, einer kombinierten Hyperlipoproteinämie, einer primären Hypertriacylglyceridämie oder einer familiären Dys-B-Lipoproteinämie in Erscheinung treten (31). Die familiäre Hypercholesterinämie ist gekennzeichnet durch erhöhte Plasmacholesterinwerte bereits ab der Geburt, aufgrund eines den LDL-Rezeptor betreffenden Gendefekts. Bei der kombinierten Hyperlipoproteinämie finden sich zusätzlich leicht erhöhte TAG-Werte, was nach derzeitigem Wissensstand auf die Überproduktion ApoB zurückzuführen ist. PatientInnen mit familiärer Dys-B-Lipoproteinämie haben ein besonders hohes Atheroskleroserisiko, weil die hepatische Aufnahme von Chylomikronen-Resten gestört ist, was zu einem Anstieg ihrer Plasmakonzentration führt. Eine angeborene Erhöhung der TAG-Werte sowie erniedrigte HDL sind

charakteristisch für die primäre Hypertriacylglyceridämie, die ebenfalls die Entstehung von Atherosklerose begünstigen kann.

Sekundäre Fettstoffwechselstörungen, bedingt durch Medikamenteneinnahme oder infolge von Erkrankungen, können ebenfalls eine Hypercholesterinämie oder Hypertriacylglyceridämie bedingen. Eine dahingehende Diagnostik und Anamnese ist deshalb bei erhöhten Cholesterinwerten wesentlich. In der folgenden Tabelle sind mögliche Ursachen sekundärer Fettstoffwechselstörungen angeführt (33):

Tabelle 6: Sekundäre Fettstoffwechselstörungen

Sekundäre Fettstoffwechselstörung	mögliche Ursachen
Hypercholesterinämie	Hypothyreose Akute intermittierende Porphyrie Anorexia nervosa
Hypercholesterinämie und Hypertriacylglyceridämie	Systemischer Lupus erythematodes Alkoholismus Morbus Cushing Stress Medikamente: Thiazide, Glucocorticoide, Östrogen (postmenopausal)
erniedrigtes * HDL	Hepatopathien Hyperthyreose maligne Lymphome Rauchen

erniedrigtes HDL, Hypertriacylglyceridämie, Hypercholesterinämie	Diabetes mellitus Niereninsuffizienz Nephrotisches Syndrom Hyperthyreose Gammopathien Medikamente: Beta-Blocker
---	--

Eigene Darstellung nach (33)

* HDL.....engl.: high density lipoprotein

Einen weiteren wichtigen Einfluss bildet natürlich die Ernährungsweise. Eine polygene Hypercholesterinämie, die häufig der Grund der LDL-Erhöhung in der westlichen Welt ist, manifestiert sich meist überhaupt erst durch Fehlernährung (33).

Durch gesättigte Fette, die vor allem tierischen Ursprungs sind, wird die Synthese von Cholesterin in der Leber gesteigert. Aufgrund der darauffolgenden Abnahme der LDL-Rezeptor-Dichte kommt es zu einer Erhöhung der LDL-Serumkonzentration (31). Die LDL binden vermehrt an Scavenger-Rezeptoren der Makrophagen, wodurch die Entstehung von Atherosklerose gefördert wird (30). Ein erhöhter LDL-Cholesterinwert kann also zum Beispiel durch die Bevorzugung pflanzlicher Fette gesenkt werden (31). Diverse Studien widmeten sich bereits der Erforschung des Einflusses der Ernährungsform auf die Plasmakonzentration der Lipoproteine. Sowohl Bradbury et al als auch Kuchta et al konnten eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterins durch vegane Ernährung feststellen (38)(39). Mögliche Vorteile einer vegetarischen oder veganen Ernährung, die sich in Form einer Reduktion des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der TAG-Konzentration manifestierten, zeigte eine Studie von De Biase et al. Während Omnivore die höchsten Plasmalipidwerte aufwiesen, konnte eine Korrelation zwischen der Reduktion von tierischen Produkten in der Ernährung und der Serumkonzentration der Blutfette festgestellt werden (40). Die Wichtigkeit dieser Erkenntnisse wird des Weiteren durch eine 2017 publizierte Studie untermauert, in welcher eine vegetarische oder vegane Ernährungsform mit einem

Rückgang der Fälle von ischämischen Herzinfarkten um 25% in Verbindung gebracht werden konnte (41).

Epidemiologie und Prognose

Die Inzidenz von Hyperlipoproteinämien ist in westlichen Industrieländern sehr hoch. Mehr als die Hälfte der über vierzig Jährigen weist Serumcholesterinwerte von über 200mg/dl auf (32). Hierbei handelt es sich überwiegend um eine sogenannte polygene Hypercholesterinämie (33). Nicht selten sind ungünstige lebensstilbedingte Einflüsse vorzufinden, die dazu führen, dass Lipidstoffwechselstörungen konkomitant mit krankhaften Zuständen wie dem metabolischen Syndrom auftreten (32).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist wesentlich vom Vorhandensein dieser Komorbiditäten und Risikofaktoren abhängig und entscheiden über Therapieindikation sowie die anzustrebenden Cholesterin-Zielwerte. Das globale Risiko für die Entwicklung atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann mittels Zuhilfenahme des PROCAM- oder Framingham-Algorithmus berechnet werden (33).

In der PROCAM-Studie wurden die Zusammenhänge von Hyperlipidämie, Hypertension und Diabetes Mellitus mit dem Auftreten der Koronaren Herzkrankheit (KHK) untersucht (42).

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse, können je nach Vorhandensein von Risikofaktoren folgende Blutwerte als Therapieziele definiert werden:

Tabelle 7: Cholesterin-Serumkonzentrationen nach Risikoprofil

Lipidfraktion	kein weiterer Risikofaktor	weitere Risikofaktoren	Zeichen von Atherosklerose, ^{*(2)} KHK, ^{*(4)} pAVK, Schlaganfall, Diabetes mellitus
globales Risiko	<10 %	10-20%	≥ 20%
Gesamtcholesterin	< 240 mg/dl	< 200 mg/dl	< 160 mg/dl
^{*(3)} LDL	≤ 160 mg/dl	≤ 130 mg/dl <i>optimal:</i> ≤ 100 mg/dl	≤ 100 mg/dl <i>optimal:</i> ≤ 70 mg/dl
^{*(1)} HDL	> 40 mg/dl	> 40 mg/dl	> 40 mg/dl
^{*(5)} TAG	≤ 150 mg/dl	≤ 150 mg/dl	≤ 150 mg/dl

Quelle: Eigene Darstellung nach (33)

*Als Risikofaktoren gelten: Rauchen, niedriges HDL-Cholesterin, Hypertonus, familiäre Belastung, erhöhtes Lipoprotein A

^{*(1)} HDL.....engl.: high density lipoproteine

^{*(2)} KHK.....Koronare Herzkrankheit

^{*(3)} LDL.....engl.: low density lipoproteine

^{*(4)} pAVK.....periphere arterielle Verschlusskrankheit

^{*(5)} TAG.....Triacylglyceride

Therapie der polygenen Hypercholesterinämie

Erhöhten Cholesterinwerten sollte in erster Linie diätetisch behandelt werden. Da die Plasmakonzentration des Cholesterins von der Aufnahme gesättigter Fette abhängt, wirkt sich eine Reduktion des Verzehrs von Wurstwaren, Vollmilchprodukten und fettem Fleisch positiv auf den Cholesterinspiegel aus. Die Basis der Ernährung sollten im Idealfall Gemüse, Obst und Getreideprodukte bilden, wodurch eine ballaststoffreiche, cholesterinarme Nährstoffversorgung angestrebt wird. Ballaststoffe sind essentiell für die Bindung von Gallensäuren im Dünndarm, was wiederum deren Neusynthese in der Leber fördert, und somit die Verwertung von Cholesterin zur Folge hat (33). Neben einer geeigneten Diät, kann die Bindung von Gallensalzen ebenfalls mithilfe eines sogenannten Ionenaustauschers, dem Colestyramin, medikamentös induziert werden (31). Nicht selten kommt es beim Einsatz von Ionenaustauschern, auch Austauschharzen genannt, allerdings zu störenden intestinalen Nebenwirkungen (43).

Eine weitere wichtige Arzneimittelgruppe in der Behandlung der Hypercholesterinämie bilden die Statine, die unter Betrachtung des therapeutischen Nutzens herausragen (43). Das Serumcholesterin kann mithilfe von Statinen um etwa 45%, das LDL-Cholesterin um bis zu 55% reduziert werden, was sie zum Mittel der Wahl zur Vorbeugung der KHK macht (44). Sie hemmen die 3-Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase mithilfe eines dem HMG-CoA-Reduktase-Substrat ähnlichen Molekülanteils. Je nach Präparat werden Statine entweder nach der ersten Leberpassage in ihre wirksamen Metaboliten aufgespalten, oder liegen, wie im Fall von Fluvastatin, bereits in ihrer wirksamen Form vor. Bei den Statinen nutzt man die hohe hepatische Extraktion um ihre Wirkung bestmöglich auf die Leber zu beschränken (43). Durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase kann mittels Erhöhung der LDL-Rezeptordichte vermehrt Cholesterin aufgenommen werden. Die LDL-Konzentration im Blut nimmt folglich ab, wohingegen das HDL-Cholesterin leicht steigt (44). Die verkürzte Verweildauer des LDL im Plasma führt außerdem dazu,

dass das Risiko der Oxidation, und somit der Entstehung von atherosklerotischen Plaques, gesenkt wird (43). Neben dem positiven Effekt auf das Serumcholesterin, kann durch den Einsatz von Statinen außerdem die Revaskularisierung von ischämischem Gewebe gefördert, sowie der Blutdruck gesenkt werden. Zum Nebenwirkungsprofil der allgemein gut verträglichen Statine zählen gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen oder Mundtrockenheit (44) sowie leichte Myalgien (33). Eine gefährliche, jedoch seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung ist die Rhabdomyolyse (43).

Eine weitere zu erwähnende Medikamentengruppe zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind Fibrate. Sie greifen in unterschiedliche Stoffwechselwege der Lipoproteine ein, und werden hauptsächlich zur Senkung der TAG-Konzentration eingesetzt. Fibrate fördern den Abbau TAG-reicher Lipoproteine durch die Aktivierung einer Lipoproteinlipase, und steigern die Fettsäureoxidation(44), sodass eine Reduktion des TAG-Spiegels um bis zu 50 Prozent erreicht werden kann. Unter Fibrattherapie wird außerdem das Gesamt- und LDL-Cholesterin gesenkt, während das HDL-Cholesterin im Blut durch vermehrte Apolipoprotein-Bildung in der Leber leicht zunimmt (45). Durch die Wechselwirkungen zwischen Statinen und Fibraten kann es vermehrt zu Myopathien und Rhabdomyolyse kommen, weshalb eine Kombination der beiden Medikamentengruppen nur bei strenger Indikation zulässig ist (44). Nebenwirkungen der Fibrattherapie können gastrointestinale Beschwerden sowie das vermehrte Auftreten von Gallensteinen (33), ein Anstieg der Transaminasen im Labor, Potenzstörungen, Kopfschmerzen und Schwindel (45) sein.

Für die Behandlung therapieresistenter Fettstoffwechselstörungen werden seit Kurzem Hemmstoffe der Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) eingesetzt. Präparate wie Alirocumab und Evolocumab verhindern als monoklonale Antikörper die Bindung der PCSK9 an die LDL-Rezeptoren der Hepatozyten, und erhöhen damit die Dichte der LDL-Rezeptoren an der Zellmembran. Die Serum-Cholesterinkonzentration wird somit über die vermehrte Aufnahme von LDL aus dem Plasma gesenkt, wodurch PatientInnen mit schwer behandelbaren

Fettstoffwechselstörungen eine potente Therapieoption geboten werden. Die Applikation erfolgt zweiwöchentlich subkutan (46).

Adipositas

DIAGNOSTIK UND EPIDEMIOLOGIE

Adipositas wird als Vermehrung des Körperfettes über das Normalmaß sowie einer daraus resultierenden Gesundheitsgefährdung definiert. Die international gültige anthropometrische Grundlage dessen bildet der Body Mass Index (BMI). Dieser Wert ergibt sich aus der Berechnung des Körpergewichts in kg durch die quadrierte Körpergröße in m und wird verwendet um das Vorhandensein einer Adipositas sowie deren Ausmaß zu klassifizieren. Liegt der BMI zwischen $18,5 \text{ kg/m}^2$ und $24,9 \text{ kg/m}^2$, spricht man von Normalgewicht. Personen die einen Wert von 25 kg/m^2 überschreiten werden bereits als übergewichtig bezeichnet. Der Übergang zur Adipositas, welche erneut in drei Schweregrade eingeteilt werden kann, erfolgt ab einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (47).

Im Jahr 2014 erfasste Statistik Austria Daten zur Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Österreich. 37,4% der Männer sowie 20,7% der Frauen zwischen 15 und 60 Jahre waren übergewichtig. Die Prävalenz für Adipositas betrug 14,0% bei Männern, und 10,6% bei Frauen. Das Auftreten von Übergewicht und Adipositas stieg außerdem beträchtlich mit dem Lebensalter. Ein gesundheitlich wünschenswertes Gewicht war am häufigsten bei jungen Menschen zwischen 15 und 30 Jahren vorzufinden (48).

Zwar bildet die steigende Anzahl an Übergewichtigen in Österreich zunehmend ein Problem, jedoch ist die landesweite Prävalenz im europäischen Vergleich eher an der unteren Grenze angesiedelt. Beispielsweise sind in Italien, Polen oder Spanien bereits über 25% der Bevölkerung, mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, adipös (49).

Für die Erfassung der tatsächlich vorhandenen Körperfettmasse ist der Body Mass Index allerdings nur bedingt geeignet. Aufgrund der Unmöglichkeit, zwischen

Körperfett und fettfreier Masse zu differenzieren, können so bezüglich Personen mit größerer Muskelmasse, wie beispielsweise Sportlern, falsche Schlüsse gezogen werden. Der hinsichtlich der Komorbiditäten und Komplikationen prädiktive Wert des BMI ist demnach wenig aussagekräftig, und muss jeweils individuell beurteilt werden (47).

Die Messung des Taillenumfangs erlaubt eine Beurteilung des viszeralen Fettdepots. Werte ab ≥ 88 cm bei Frauen, und ab ≥ 102 cm bei Männern weisen auf ein deutlich erhöhtes Adipositasrisiko hin (50). Durch die Erfassung des Taillenumfangs kann bezüglich des Auftretens von Komplikationen, besonders kardiovaskulären und metabolischen, eine dem BMI überlegene Aussage getroffen werden.

Trotz aller Limitationen ist der BMI ein wichtiger Orientierungswert, welcher nicht zuletzt aufgrund seiner einfachen Anwendung die Grundlage vieler Publikationen und Studien zur Erforschung der Adipositas bildet. Aufgrund der schwierigen standardisierbaren Messmethode des Taillenumfangs, ergibt sich außerdem mit 1% ein günstigerer Variationskoeffizient für den BMI, im Vergleich zum Taillenumfang mit 4% Variationsbreite.

Durch die Bestimmung der ‚waist-to-hip-ratio‘, also des Taillenumfangs zum Hüftumfang, kann seit der Einführung vor dreißig Jahren zusätzlich eine Beurteilung des Körperbaus erfolgen. Grenzwerte für die WHR sind $< 1,0$ für männliche, und $< 0,85$ für weibliche Patienten. Aufgrund dessen, dass kein Vorteil im Vergleich zur alleinigen Taillenmessung erfasst werden konnte, ist die Messung heute allerdings umstritten (47).

ÄTIOLOGIE

Die Ausprägung des Körpergewichts wird zu einem großen Anteil vererbt. Zwar wurden bislang nur wenige monogene Formen, bei dem ein einzelnes Genprodukt ausfällt, erforscht, jedoch sind polygene Effekte mehrheitlich für die Varianz des Gewichts ausschlaggebend. Durch verschiedene Zwillings- und Adoptionsstudien sowie Erblichkeitsschätzungen geht man heute davon aus, dass die Heritabilität in

etwa 50% für die Varianz des Körpergewichts verantwortlich ist (26).

Erwähnenswert ist hierbei das FTO-Gen („fat mass and obesity associated“), dessen homozygote Träger ein 1,5-fach erhöhtes Adipositasrisiko haben (51). Zwar ist die genaue Ursache der Beeinflussung des Körpergewichts durch das FTO-Genprodukt unklar, jedoch ist eine erhöhte Expression mit einer Zunahme an Körpermasse assoziiert (52).

Syndromale Ursachen für Adipositas sind beispielsweise das Prader-Willi-Syndrom oder das Fragiles X-Syndrom, welche mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten mentalen Retardierung einhergehen.

Monogene Mutationen betreffen meist das Sättigungshormon Leptin. Rezessiv vererbt, führt eine Leptin-Defizienz zur Verminderung des Sättigungsgefühls und einer daraus resultierenden erhöhten Kalorienzufuhr, die zu einer früh manifesten, extremen Adipositas führt.

Für die Ausbildung der Adipositas werden des Weiteren perinatale Effekte diskutiert. Sowohl ein hoher präkonzeptioneller maternaler BMI und Gestationsdiabetes als auch das Rauchen, insbesondere in der Frühschwangerschaft, konnten in Studien als Risikofaktor für die Entwicklung von Übergewicht aufgezeigt werden (26).

Am weitaus häufigsten entstehen Übergewicht und Adipositas aber aus einem Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch. Über- und Fehlernährung in Kombination mit Bewegungsmangel sowie eine erhöhte Prädisposition aufgrund genetischer Faktoren bilden meist die Grundlage für Übergewicht. Des Weiteren sind medikamentöse Ursachen, wie die Gewichtszunahme als Nebenwirkung von antipsychotisch wirksamen Arzneien, Glukokortikoiden, Betablockern oder trizyklischen Antidepressiva nicht zu vernachlässigen (50).

KOMORBIDITÄTEN

Die Adipositas ist mit einer Vielzahl von internistischen, orthopädischen und neoplastischen Krankheiten assoziiert. Beispielhaft sei hier nochmals das bereits beschriebene metabolische Syndrom erwähnt. Das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei PatientInnen mit metabolischem Syndrom zwei- bis dreifach erhöht, und steht in direktem Zusammenhang mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität.

Internistisch sind außerdem die Steatosis hepatis, Dyslipidämien, Hypertonie, Cholezystolithiasis, Arteriosklerose und damit assoziierte Erkrankungen, obstruktive Schlafapnoe sowie antenatale und geburtsmedizinische Komplikationen wichtige Komorbiditäten bei adipösen PatientInnen (53). Dyslipidämien und Fettleibigkeit treten häufig gemeinsam auf, was bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde (54).

Unter Berücksichtigung der Fettverteilung wird allerdings augenscheinlich, dass weniger das Übergewicht an sich, sondern vielmehr die viszerale Adipositas im Rahmen des Insulinresistenzsyndroms den Fettstoffwechsel negativ beeinflusst (55).

Die vielfältigen und komplexen Ursachen für Dyslipidämien bei Fettleibigkeit sowie die zugrundeliegende Pathophysiologie werden in der folgenden Tabelle überblicksmäßig dargestellt:

Tabelle 8: Pathophysiologie der Dyslipidämien bei abdomineller Adipositas

Lipidveränderung	zugrundeliegendes Problem	Ursache
⁽⁴⁾ TAG ↑	vermehrte ^{(5)} VLDL-Produktion Produktion TAG-reicher VLDL verminderter VLDL-Abbau verminderter Chylomikronen-Abbau	vermehrtes Substratangebot veränderte Lipaseaktivität und Konzentration von

		Apoprotein CII/CIII
kleine, dichte * ⁽³⁾ LDL↑	Abbau von TAG-reichen VLDL zu kleinen, dichten LDL Produktion TAG-reicher LDL	Mechanismen unbekannt * ⁽¹⁾ <i>CETP</i> vermittelt
* ⁽²⁾ HDL↓	verminderte Produktion von Apolipoprotein AI Bildung TAG-reicher HDL, dann beschleunigter Abbau	Mechanismen unbekannt <i>CETP</i> vermittelt

Quelle: Eigene Darstellung nach (53)

*⁽¹⁾ *CETP*.....Cholesterinestertransferprotein

*⁽²⁾ *HDL*.....engl.: high density lipoproteine

*⁽³⁾ *LDL*.....engl.: low density lipoproteine

*⁽⁴⁾ *TAG*.....Triacylglyceride

*⁽⁵⁾ *VLDL*.....engl.: very low density lipoproteine

Viszerale Fettleibigkeit, oder stammbetonte Adipositas, ist des Weiteren der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Neben einer chronischen Hyperglykämie sind hierbei das deutlich erhöhte Hypertonie-Risiko sowie die häufig mit Diabetes mellitus vergesellschaftete Dyslipidämie problematisch, welche prädisponierende Faktoren für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen (53).

Bei der Entstehung von Diabetes mellitus ist vor allem die Fettzellgröße entscheidend. Die klinische Bedeutsamkeit dessen liegt darin, dass die hypertrophen Fettzellen scheinbar eine geringere Sensitivität gegenüber Insulin aufweisen (56). Die Größe der Adipozyten beeinflusst außerdem die Insulinresistenz, wodurch die Fettzellhypertrophie das Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus zusätzlich erhöht (57).

Die Auswirkungen von Übergewicht auf den Bewegungsapparat – insbesondere Rücken, Hüft- und Kniegelenke – sind ebenfalls schwerwiegend, was vor allem aus

der chronischen, statischen Mehrbelastung resultiert (53). Seit einigen Jahren ist außerdem bekannt, dass die Entstehung von Arthrosen durch proinflammatorische Zytokine, welche vermehrt von hypertrophen Adipozyten sezerniert werden, maßgeblich beeinflusst wird (58).

Das Auftreten neoplastischer Erkrankungen, beziehungsweise bestimmte Lokalisationen von Tumoren, sind mit Fettleibigkeit vergesellschaftet. Inwieweit die Adipositas das Risiko für ein Krebsleiden erhöht, hängt aber auch von der körperlichen Aktivität, der Entität und einer möglichen Hormonersatztherapie bei weiblichen Patientinnen ab (53).

ADIPOSITAS UND BIPOLARE STÖRUNG

Das gehäufte Auftreten von Adipositas, kardiovaskulären Erkrankungen und Insulinresistenz bei PatientInnen mit Bipolarer Störung wurde bereits weltweit nachgewiesen (3). So beschreibt beispielsweise eine 644 PatientInnen umfassende Studie von McElroy et al, ein Auftreten von Übergewicht bei 58% der bipolar Erkrankten, sowie Adipositas bei 21%, und schwere Adipositas bei 5%. Amerikanische PatientInnen wiesen im Vergleich zu den aus Europa stammenden PatientInnen signifikant höhere BMI-Werte auf. Eine weitere nennenswerte Korrelation fand sich außerdem für das Auftreten von Übergewicht beim männlichen Geschlecht, sowie dem gemeinsamen Vorhandensein von Hypertension und Adipositas (59). Die Prävalenz für das metabolische Syndrom unter bipolar Erkrankten lag bei verschiedenen Studien bei etwa 30% (60)(61).

Yumru et al untersuchten insbesondere die Assoziation des metabolischen Syndroms mit einer Atypika-Einnahme, welche sich erwartungsgemäß als signifikant herausstellte (62). Bezüglich Clozapin und Olanzapin wurden außerdem in einem Statement der European Psychiatric Association Gewichtszunahmen von 4.45 kg und 4.15 kg nach 10-wöchiger Therapie beschrieben (63). Auch zeigte eine 2009 publizierte Literaturstudie für diese beiden Wirkstoffe innerhalb der therapeutischen Dosen einen Zusammenhang zwischen eingenommener Dosis und Ausmaß der

Gewichtszunahme (64). Zwar geht man davon aus, dass die Gewichtszunahme hauptsächlich durch eine medikamenteninduzierte Appetitsteigerung, beziehungsweise übermäßige Kalorienzufuhr, bedingt ist, jedoch sind die genauen Mechanismen dessen derzeit noch nicht vollends geklärt (63).

Um die körperliche Konstitution der PatientInnen mit Bipolarer Störung ohne den Einfluss von Psychopharmaka festzustellen, führten Guha et al eine Studie an erstdiagnostizierten ProbandInnen durch, die zuvor für mindestens 6 Monate keine Pharmakotherapie erhalten hatten. Während bezüglich HDL-Werten und Taillenumfang keine signifikanten Abweichungen zur Kontrollgruppe gefunden wurden, ergaben sich für Serum-TAG, Blutdruck, Insulinresistenz und Nüchtern glukose signifikant höhere Werte. Das Auftreten des metabolischen Syndroms war in beiden Gruppen vergleichbar häufig und nicht mit Alter, Geschlecht oder Krankheitsphase assoziiert (65).

DYSLIPIDÄMIE UND BIPOLARE STÖRUNG

Die hohe Prävalenz von Dyslipidämien bei bipolarer Störung ist durch internationale Studien bereits mehrfach belegt. Kilbourne et al wiesen beispielsweise eine 18% höhere Prävalenz für Dyslipidämien bei bipolar Erkrankten gegenüber schizophrenen PatientInnen sowie eine mit 44% deutlich höhere Prävalenz für KHK, deren Pathophysiologie in direktem Zusammenhang mit Fettstoffwechselstörungen steht, nach (66). Sicras et al publizierten eine Studie, welche ebenfalls signifikant höhere Prävalenzen für Dyslipidämien bei bipolar Erkrankten gegenüber der Normalbevölkerung nachwies. 23.0% aller Personen mit bipolarer Störung zeigten erhöhte TAG-Werte, wohingegen für nur 11.3% der Kontrollpatienten diesbezüglich auffällige Serumkonzentrationen detektiert werden konnten. Die ebenfalls signifikante Erniedrigung der HDL-Serumkonzentration betraf 54.5% der bipolaren PatientInnen, jedoch nur 29.4% der Kontrollgruppe (67). Erhöhte LDL- und TAG-Werte sowie erniedrigtes HDL-Cholesterin in Verbindung mit physischer Inaktivität bilden

wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung eines metabolischen Syndroms sowie kardiovaskulärer Erkrankungen (68).

Das gehäufte Auftreten von Dyslipidämien bei PatientInnen mit bipolarer Störung ist multifaktoriell bedingt. Man geht davon aus, dass eine Dysregulation von Hormon-, Immun-, und autonomen Nervensystem, und der negative Einfluss von Lifestylefaktoren wie Bewegungsmangel und fettreicher Ernährung, an der Entstehung von Fettstoffwechselstörungen beteiligt sind (69).

Des Weiteren wird eine Korrelation zwischen der Einnahme psychotroper Arzneimittel, insbesondere Antipsychotika, und erhöhter Prävalenz bezüglich Dyslipidämien diskutiert. Eine 2008 veröffentlichte Querschnittstudie von Sicras-Mainar et al zeigte beispielsweise ein vermehrtes Auftreten von Fettstoffwechselstörungen unter PatientInnen, die ein antipsychotisches Medikament erhielten (70).

Der Einfluss einer Clozapin- oder Olanzapin-Monotherapie auf den Fettstoffwechsel wurde von Birkenaes et al untersucht und erwies sich als signifikant, sowohl bezüglich der Prävalenz von Dyslipidämien als auch der Erhöhung der mittleren TAG-Werte und der Erniedrigung der mittleren HDL-Konzentrationen (71).

Während Schmitz et al keine erhöhte Prävalenz von Dyslipidämien nach 12-monatiger Atypikatherapie nachweisen konnten, zeigte sich eine signifikante Zunahme bei der Verschreibung von cholesterinsenkenden Pharmaka. Bei 39.2% der PatientInnen wurde innerhalb des ersten Jahres nach Beginn einer Atypikabehandlung ebenfalls eine Statintherapie gestartet (72).

Tabelle 9: Ergebnisübersicht Dyslipidämien bei bipolarer Störung

Ergebnisübersicht Literaturrecherche: <i>Dyslipidämien bei bipolarer Störung</i>	
*(1) BIP vs. schizophrene PatientInnen	Dyslipidämien 18% häufiger (66)

BIP vs. Kontrollgruppe	* ⁽⁴⁾ TAG: 23% (* ⁽³⁾ KG 11.3%) * ⁽²⁾ HDL↓: 54.4% (KG 29.4%) (67)
BIP unter Clozapin/Olanzapin Monotherapie	signifikante TAG↑, HDL ↓ (71)
BIP ohne Therapie	signifikante TAG↑ (65)
BIP nach 12-monatiger Atypikatherapie	Verschreibung eines Statins: 39.2% (72)

Quelle: Eigene Darstellung

*⁽¹⁾ BIP.....bipolare PatientInnen

*⁽²⁾ HDL.....engl.: high density lipoprotein

*⁽³⁾ KG.....Kontrollgruppe

*⁽⁴⁾ TAG.....Triacylglyceride

Medikamentöse Behandlung von Dyslipidämien bei bipolarer Störung

Die medikamentöse Behandlung von Fettstoffwechselstörungen erfolgt bei bipolarer Störung größtenteils mittels Statinen und Fibraten, jedoch werden auch Colestyramin oder PCSK9-Hemmer zur Senkung erhöhter Serumcholesterinwerte eingesetzt.

In einer landesweiten Studie, welche PatientInnen von 587 allgemeinmedizinischen Praxen berücksichtigte, wurde in Großbritannien der Einfluss der Statin-Therapie auf die Serumcholesterinwerte und das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen erfasst. Das Patientenkollektiv aus Personen mit Schizophrenie und bipolarer Störung wurde nach Medikation in ‚statin-users‘ und ‚non-statin-users‘ eingeteilt. Während die Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse durch Einnahme von Statinpräparaten nicht signifikant reduziert werden konnte, zeigte sich eine Reduktion des Gesamtcholesterins von 27% (1,7 mmol/L). Die Gruppe der ‚non-statin-user‘ hingegen wies eine Verminderung des Gesamtcholesterins von nur 2% (0.1mmol/L) auf (73).

Eine weitere von Blackburn et al durchgeführte Studie zeigte außerdem eine zwei-bis dreifach häufigere Verschreibung von Statinen unter PatientInnen mit bipolarer Störung im Alter von 30-59 Jahren gegenüber der psychisch gesunden Kontrollgruppe. PatientInnen zwischen 60 und 74 Jahren hingegen, erhielten in etwa gleich häufig cholesterinsenkende Arzneimittel, während bipolar Erkrankte über 75 Jahren sogar seltener mit Statinen behandelt wurden (74).

Material und Methoden

Die verwendeten Daten meiner Diplomarbeit stammen vom BIPFAT Studienprotokoll, einer Testreihe welche unter diesem Titel gestartet, derzeit aber als BIPLONG-Studie auf der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin am Landeskrankenhaus Graz fortgeführt wird. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren nur in der BIPFAT-Studie Kontrollpersonen inkludiert.

Einschlusskriterien

Die Diagnose ‚Bipolare Störung‘ wurde mittels SKID-I (‚Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV‘) verifiziert, welches auf den diagnostischen Kriterien der DSM-IV basiert (75). Des Weiteren wurde durch Zuhilfenahme standardisierter Ratingsysteme wie der HAMD (engl.: ‚Hamilton Rating Scale for Depression‘ (76)) und YMRS (engl.: ‚Young Mania Rating Scale‘ (77)) die affektive Symptomatik der PatientInnen zum Testzeitpunkt festgestellt.

Als Voraussetzung für die Inklusion in die Studie wurde ein euthymes Zustandsbild, welches einem HAMD-Wert von unter 10, und einem YMRS-Wert von unter 8 entspricht, festgelegt.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer für die Kontrollgruppe erfolgt, unter Berücksichtigung bestimmter Ausschlusskriterien, aus der Normalbevölkerung. Nicht in die Studie inkludiert werden Personen mit schwerwiegenden Krankheiten,

derzeitigen oder früheren psychiatrischen Erkrankungen und Verwandte ersten Grades von Personen mit psychiatrischen Krankheitsdiagnosen.

Tabelle 10: Übersicht Ausschlusskriterien der BIPFAT-Studie

schwere aktive Drogenabhängigkeit	i.e.L. Alkohol, Benzodiazepine, Morphine
aktuell schwere Krankheitsepisode	Manie oder Depression
andere derzeit aktive hirnorganische oder psychische Erkrankungen	z.B. Epilepsie, Gehirntumor
St.p. schweres Schädel-Hirn-Trauma	^{*(1)} GSC: 3-8
Intelligenzminderung	angeboren, bzw. frühkindlich erworben
Demenz	mittel- bis schwergradig ab ^{*(2)} MMSE 20
Patient lehnt die Teilnahme ab	
St. P. Gehirnoperation	
Erstgradig Verwandte von Personen mit psychiatrischen Erkrankungen	

Quelle: Eigene Darstellung

^{*(1)} GSC = Glasgow Coma Scale

^{*(2)} MMSE = Mini-Mental State Examination

Aufgrund der ansteigenden Häufigkeit von Dyslipidämien mit zunehmendem Alter, entschloss ich mich außerdem nur PatientInnen und Kontrollpersonen unter 65 Jahren in die Auswertung einzuschließen.

Ablauf der Studie

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien werden die Studienteilnehmer zur

Testung auf die Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin am LKH Univ. Klinikum Graz eingeladen. Es folgt ein mündliches Aufklärungsgespräch, sowie die Unterzeichnung einer Einverständniserklärung. Zur Evaluierung der Laborwerte wird eine Nüchtern-Blutabnahme durchgeführt, bevor die Studienteilnehmer ein Frühstück auf der Klinik erhalten. Im Laufe des Vormittags werden die TeilnehmerInnen sowohl bezüglich demographischer und medizinischer Daten als auch ihrer psychiatrischen Krankheitsgeschichte und Familienanamnese befragt, und füllen diverse Fragebögen aus. Es folgen unterschiedliche neuropsychologische Tests zur Erfassung der Kognition und ein EEG. Nach der Testung wird jeweils ein zeitnaher Termin zur Durchführung einer Gehirn-MRT sowie einer Sonografie der Carotiden vereinbart.

Kohortenbeschreibung

Die Patientengruppe umfasst 230 Personen, davon 117 Männer und 113 Frauen. Das mittlere Alter beträgt 41.55 Jahre, wobei das Altersspektrum von 17.89 bis 64.93 Jahren reicht.

Berücksichtigt man das Geschlecht, so ergibt sich für die männlichen Patienten mit 41.64 Jahren ein minimal höheres Durchschnittsalter als für die weiblichen, welche im Mittel zum Zeitpunkt der Testung 41.46 Jahre alt waren.

Die Kontrollgruppe umfasst 130 Personen, davon 49 Männer und 81 Frauen. Das mittlere Alter beträgt 35.52 Jahre, und umfasst Personen zwischen 18.86 und 64.47 Jahren. Die Teilnehmerinnen waren im Schnitt mit 35.80 Jahren etwas älter als die Teilnehmer mit 35.06 Jahren.

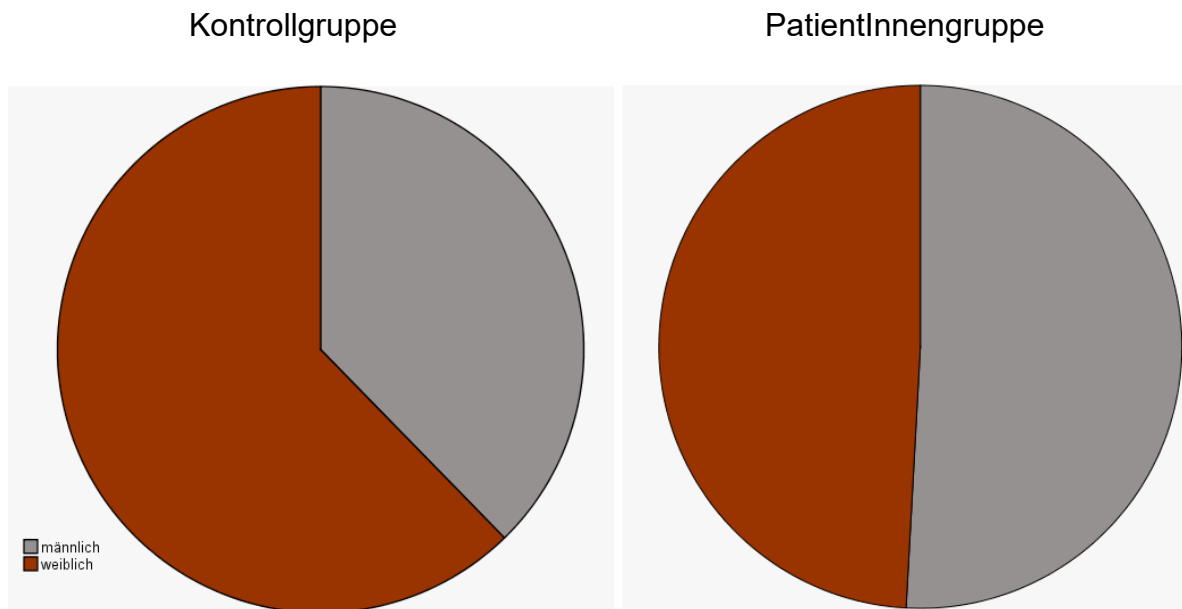


Abbildung 1: Geschlechterverteilung in Kontroll- und PatientInnengruppe

Ergebnisse

BIPFAT –Anthropometrie, Laborparameter und Medikation

ANTHROPOMETRIE

Der mittlere BMI (in kg/m²) der Patientenkohorte (n=228) liegt bei 28.14, und umfasst Werte zwischen 18.65 und 57.13. Unter Berücksichtigung des Geschlechts zeigt sich ein mittlerer BMI von 27.40 bei Frauen, und 28.86 bei den Männern, was einer Präadipositas entspricht. Die Unterschiede bezüglich des Geschlechts sind nach Anwendung des t-Tests nicht signifikant ($p=0.072$).

Bei 218 Personen der Patientengruppe wurde der Taillenumfang gemessen, welcher im Schnitt bei 95.26cm liegt. Der Wertebereich umfasst Taillenumfänge zwischen 60cm und 156cm.

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Taillenumfangs stellten sich als signifikant heraus ($p<0.001$). Der mittlere Taillenumfang männlicher Patienten

betrug 101.80cm, der Mittelwert der Patientinnen 88.48cm, welcher nahe der definierten Hochrisiko-Grenze von ≥ 102 cm für Männer, beziehungsweise sogar über der für Frauen festgelegten Grenze von ≥ 88 cm, liegt.

Für 117 Personen der Kontrollgruppe konnte der BMI-Wert berechnet werden, welcher im Mittel liegt bei 24.65 lag. Die Werte männlicher Studienteilnehmer unterschieden sich von den weiblichen signifikant ($p=0.003$). Für sie wurde ein mittlerer BMI von 26.38, für die Frauen ein Wert von 23.57 berechnet. Während die Frauen im Durchschnitt also normalgewichtig waren, entspricht der mittlere BMI der Männer, wie auch der BMI beider Geschlechter in der Patientengruppe, bereits einer Präadipositas.

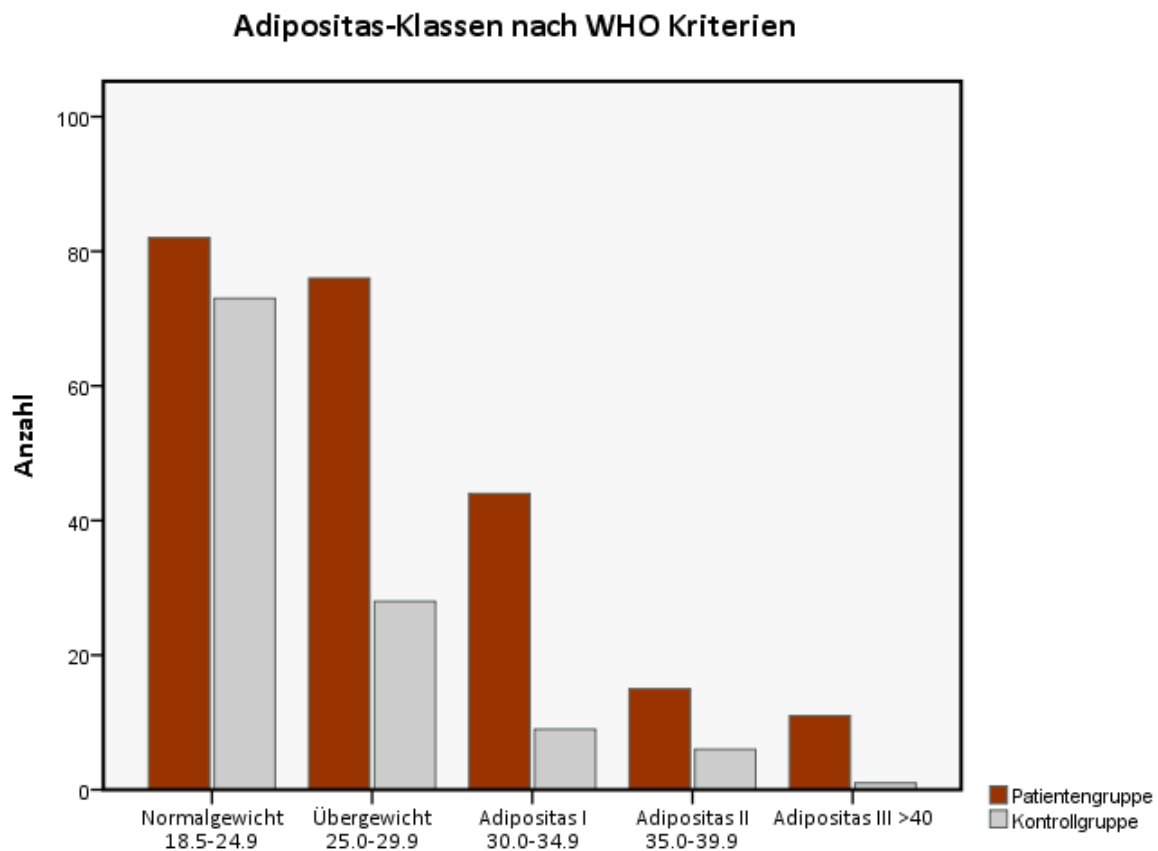


Abbildung 2: Adipositas-Klassen nach WHO-Kriterien

Messwerte des Taillenumfangs liegen bei 112 Kontrollpersonen vor. Das Wertspektrum reicht von 60cm bis 137cm, wobei der Mittelwert bei 85.50 cm liegt. Unter Berücksichtigung des Geschlechts zeigt sich ein signifikanter Unterschied

zwischen weiblichen, welche einen mittleren Taillenumfang von 81.09cm haben, und männlichen Kontrollpersonen, bei welchen im Schnitt einen Taillenumfang von 92.85cm gemessen wurde ($p < 0.001$).

Um etwaige Hinweise für die Prädisposition bipolar Erkrankter für die Entwicklung fettstoffwechselbezogener Erkrankungen zu identifizieren, habe ich anschließend die Messwerte von Kontroll- und Patientengruppe miteinander verglichen. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird jedoch von dem Altersfaktor relativiert, da die Patientengruppe signifikant älter als die Kontrollgruppe war ($p < 0.001$).

Es ergaben sich signifikant höhere Werte sowohl bezüglich Taillenumfang ($p < 0.001$) als auch des BMI ($p < 0.001$) für PatientInnen mit bipolarer Störung gegenüber der psychisch gesunden Kontrollgruppe.

LABORPARAMETER

Neben dem Taillenumfang und dem BMI, welche zur groben Einschätzung der Konstitution herangezogen wurden, kann der Einfluss der bipolaren Störung auf den Fettstoffwechsel auch mittels Auswertung der Serumcholesterin-Parameter, insbesondere LDL und TAG, beurteilt werden.

Sowohl die PatientInnen- (104.6 mg/dl) als auch die Kontrollgruppe (103.5 mg/dl) weisen im Mittel keine erhöhten LDL-Cholesterinwerte auf. Nichtsdestotrotz zeigt sich, dass der Mittelwert des Serum-LDL der PatientInnengruppe nach Anwendung des t-tests signifikant höher ist ($p = 0.003$).

Für die Patientengruppe wurden LDL-Werte zwischen 30 und 257 mg/dl erfasst, während bei der Kontrollgruppe Serumkonzentrationen zwischen 45 und 186 mg/dl gemessen wurden.

Signifikante, geschlechterspezifische Unterschiede konnten weder für die PatientInnen- ($p = 0.586$) noch für die Kontrollgruppe ($p = 0.844$) nachgewiesen werden.

Eine ähnliche Aussage kann auch bezüglich der TAG getroffen werden, welche im Mittel ebenfalls in beiden Kohorten (PatientInnengruppe: 134.2 mg/dl, Kontrollgruppe

90.9 mg/dl) im Normalbereich liegen. Allerdings liegt der Mittelwert der PatientInnengruppe auch hier signifikant über dem der Kontrollgruppe ($p < 0.001$).

Der Wertebereich der PatientInnengruppe liegt zwischen 32 und 488 mg/dl, während für die Kontrollgruppe TAG-Spiegel von 24 bis 386 mg/dl gemessen wurden. Unter Berücksichtigung des Geschlechts, zeigten sich bei der PatientInnengruppe signifikant höhere TAG-Werte bei Männern, im Vergleich zu den Frauen ($p < 0.001$). Die Kontrollgruppe wies keine signifikanten Unterschiede bezüglich der TAG-Spiegel zwischen den Geschlechtern auf ($p = 0.067$).

Um die Prävalenz von Dyslipidämien unter bipolar Erkrankten aufzuzeigen, wurde des Weiteren auch jene Personenanzahl berechnet, welche weder eine Erhöhung von LDL-Cholesterin und TAG noch eine Erniedrigung von HDL-Cholesterin im Serum aufwiesen. 80.1% der Kontrollgruppe zeigten keine im Labor messbaren Fettstoffwechselstörungen. In der PatientInnengruppe hingegen, erniedrigte sich dieser Prozentsatz auf 53.6%. Etwa die Hälfte aller bipolar Erkrankten wiesen demnach mindestens einen pathologisch erhöhten, beziehungsweise im Fall des HDL erniedrigten, Cholesterinparameter im nüchtern abgenommenen Labor auf.

Die HDL-Efflux-Kapazität wurde bei insgesamt 80 Personen, davon 31 PatientInnen, sowie 49 Kontrollpersonen, im Serum bestimmt. Die erhobenen Werte unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Unter Miteinbeziehung des Geschlechts ($m=31$, $w=49$) ergibt sich allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0.03$) bezüglich HDL-Efflux-Kapazität zwischen Männern und Frauen im Serum.

Signifikante patientInnen- oder kontrollgruppenspezifische Abweichungen bezüglich des Geschlechts konnten nicht nachgewiesen werden.

Mittels univariater Varianzanalyse, beziehungsweise Korrelations-Test wurde der Zusammenhang zwischen HDL-Efflux-Kapazität und der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in der PatientInnen- und Kontrollgruppe ermittelt. Es zeigte sich ein signifikantes Ergebnis ($p = 0.05$) mit negativem Korrelationskoeffizienten ($r = -0.271$), was die Rolle der HDL-Efflux-Kapazität als atheroprotektiven Faktor hervorhebt.

Bei 84 Personen, 34 PatientInnen und 50 gesunden Kontrollen liegen Serumkonzentrationsmessungen der Paraoxonase-Aktivität vor. Hierbei zeigten sich

keine signifikanten Abweichungen zwischen PatientInnen und Kontrollgruppe, beziehungsweise den Geschlechtern (m=33, w=51).

Das Outcome der Analysen wird von der unterschiedlichen Gruppengröße und Geschlechterverteilung relativiert.

Aufgrund der vermuteten Korrelation zwischen Stoffwechseleränderungen und bipolarer Störung, wurde die Prävalenz eines metabolischen Syndroms unter den Studienteilnehmern ebenfalls erfasst. Da es verschiedene Definitionen dieses Krankheitsbildes gibt, muss hierbei erwähnt werden, dass sich die Auswahl unserer Messwerte auf die Definition der IDF (International Diabetes Foundation) bezieht. Die IDF beschreibt das metabolische Syndrom als gleichzeitiges Auftreten eines erhöhten Taillenumfangs ($m \geq 94\text{cm}$, $w \geq 80\text{cm}$) mit mindestens 2 der folgenden Faktoren: einem Nüchternblutzuckerspiegel von $>100\text{ mg/dl}$ oder Diabetes Mellitus, einem TAG-Wert von $> 150\text{ mg/dl}$ oder Therapie, einem erniedrigten HDL-Wert ($w < 50\text{ mg/dl}$, $m < 40\text{ mg/dl}$) oder Therapie oder einem Blutdruck von $> 135/80\text{ mmHg}$. Ab einem Bauchumfang von $\geq 102\text{cm}$ bei Männern, beziehungsweise $\geq 88\text{ cm}$ bei Frauen, spricht man außerdem von einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (78).

Das Krankheitsbild des metabolischen Syndroms trat bei PatientInnen mit bipolarer Störung signifikant häufiger auf als in der psychisch gesunden Kontrollgruppe ($p=0.003$). Die Prävalenz in der PatientInnengruppe ($n=149$) betrug 37%, wohingegen nur 17% der Kontrollgruppe ($n=75$) die Voraussetzungen für die Diagnose eines metabolischen Syndroms erfüllten. Es wurde gruppenübergreifend ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt. Männer erfüllten häufiger als Frauen die Kriterien des metabolischen Syndroms ($p=0.041$).

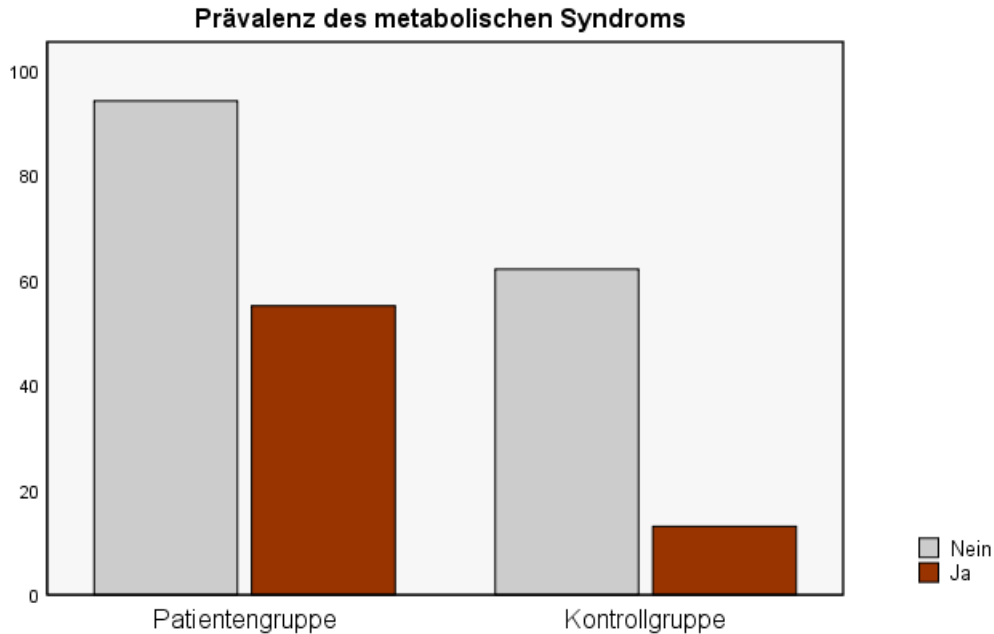


Abbildung 3: Prävalenz des metabolischen Syndroms in der Studienkohorte

MEDIKATION

In Bezug auf die cholesterinsenkende Medikation gaben 10 von 175 Personen der Patientengruppe an, Statine oder Fibrate zu nehmen, wohingegen keine der 111 Kontrollpersonen eine etwaige Therapie einnimmt.

BIPLONG Folgevisiten –

Anthropometrie, Laborparameter und Medikation im Verlauf

Die Spezialambulanz für bipolare Störungen auf der Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin am Landeskrankenhaus Graz führte die BIPFAT Studie wie bereits erwähnt als BIPLONG-Studie fort. Teilnehmende Patienten und Patientinnen wurden halbjährlich zu einer Visite eingeladen, wodurch es möglich wurde, den individuellen Krankheitsverlauf, die Entwicklung der Laborwerte sowie der Bodycomposition und der Kognition zu erfassen.

Als Zusatz zu den Berechnungen der BIPFAT-Daten, welche man als Momentaufnahme bezeichnen könnte, entschied ich mich deshalb des Weiteren auch dazu, zwei Folgevisiten miteinander zu vergleichen. Dies soll ergänzend einen Überblick über den Einfluss der Krankheit auf die körperliche Konstitution und die Serumcholesterinwerte im Verlauf bieten.

Aufgrund der, zum Zeitpunkt meiner Berechnungen gegenwärtigen Teilnehmerzahl, entschied ich mich dazu die erste (V1) und zweite Visite (V2) für den Datenvergleich heranzuziehen.

ANTHROPOMETRIE

Die Messung des Taillenumfangs erfolgte für Visite 1 bei insgesamt 143 PatientInnen, 70 Männern und 73 Frauen, wobei der Mittelwert 84.8 cm bei den weiblichen, und 99.2 cm bei den männlichen Patienten betrug. Die Taillenumfänge beider Geschlechter liegen unter den Mittelwerten der BIPFAT-Ergebnisse (m=101.80cm, w=88.48cm). Es lässt sich allerdings wiederum die Aussage treffen, dass der Taillenumfang signifikant ($p < 0.001$) vom Geschlecht der ProbandInnen beeinflusst wurde.

Für V2 liegen die Messwerte von 63 Personen, einschließlich 35 Männern und 28 Frauen, vor. Auch in der zweiten Messung wurde ein geschlechtsspezifischer, signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) berechnet. Der Mittelwert des Taillenumfanges der Frauen betrug 97.4 cm, der Männer hingegen 103.1 cm. Im Vergleich zur Visite 1 im Rahmen der BIPFAT-Studie zeigte sich der Mittelwert des Taillenumfanges bei Visite 2 abermals erhöht. Die Ergebnisse beider Geschlechter zum zweiten Messzeitpunkt liegen bereits im Hochrisikobereich (m \geq 102cm, w \geq 88 cm).

Der BMI bei V1 wurde für 156 Personen, davon 76 Männer – mit einem Mittelwert von 28.4 und 80 Frauen, die einen durchschnittlich mittleren BMI von 26.5 hatten, berechnet. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern darstellen. Ein halbes Jahr später stieg der BMI wie auch der Taillenumfang

unabhängig vom Geschlecht an. 35 Männer, deren mittlerer BMI 30.4 betrug, und 27 Frauen, mit einem BMI-Mittelwert von 28.2, nahmen an der V2 teil.

LABORPARAMETER

Auch die Entwicklung der Serumcholesterin-Parameter, über einen Zeitraum von sechs Monaten, wurde evaluiert. Das Augenmerk wurde hierbei besonders auf die Messung von LDL- und TAG-Werten gelegt. Die Mittelwerte beider Fettstoffwechselindikatoren stiegen im Verlauf zwischen V1 und V2. Der mittlere LDL-Wert der weiblichen Patientinnen (n= 76) unterschied sich mit 117.2 mmol/l kaum vom Wert der männlichen Patienten (n=73), welcher bei 117.1 mmol/l lag. Ein halbes Jahr später war keine signifikante Erhöhung des Serum-LDL nachweisbar, welches für die 29 Frauen bei 121,9 mmol/l, und die 32 Männer bei 116.8 mmol/l lag. Die mittleren LDL-Serumkonzentrationen lagen sowohl bei beiden Geschlechtern als auch über beide Visiten betrachtet im Normalbereich.

Anders als beim Serum-LDL, sind bezüglich der TAG im Blut merkliche Unterschiede aufgrund des Geschlechts erkennbar. Während die Patientinnen bei V1 einen mittleren TAG-Wert von 106.6 mmol/l (n=77) aufwiesen, war der Mittelwert unter den Patienten (n=76) mit 168.1 mmol/l signifikant höher. Bei der zweiten Messung nach 6 Monaten zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied mehr, jedoch fiel der mittlere TAG-Wert der Studienteilnehmer (n=34) mit 191.1 mmol/l, im Vergleich zu dem der weiblichen (n=29), mit 111.4 mmol/l, trotzdem deutlich höher aus. Des Weiteren fällt auf, dass die mittlere TAG-Serumkonzentration beim männlichen Geschlecht über den Beobachtungszeitraum beider Visiten über den Normbereich von 150 mmol/l hinaus erhöht war.

Für die erste BIPLONG-Folgevisite wurde zusätzlich berechnet, wie viele PatientInnen zum Messzeitpunkt keine pathologischen Cholesterinparameter im Labor aufwiesen. Nur 46.6% aller PatientInnen zeigten weder eine Hypertriacylglyceridämie oder Hypercholesterinämie, noch eine erniedrigte HDL-

Konzentration, was im Vergleich zum Ergebnis der PatientInnengruppe der BIPFAT-Studie eine Verminderung von 7% darstellt.

MEDIKATION

Wie bei der BIPFAT-Studie, wurde auch zum Testzeitpunkt der jeweiligen Folgevisite die derzeitige Medikation der PatientInnen anamnestisch aufgenommen. Bei der ersten Visite gaben 7 von 134 Personen an, derzeit ein Statin oder Fibrat einzunehmen. Beim darauffolgenden Untersuchungstermin 6 Monate später hatten 6 von 64 PatientInnen eine laufende Statin- oder Fibrattherapie. Insgesamt wurden 6 Personen sowohl zum ersten als auch zum zweiten Testzeitpunkt aufgrund von Dyslipidämien medikamentös behandelt.

Diskussion

In meiner Diplomarbeit habe ich mich den multiplen Zusammenhängen zwischen der bipolaren Störung und dem Fettstoffwechsel betroffener Patienten und Patientinnen gewidmet. Der Fokus lag dabei nicht nur auf der Erfassung des Einflusses der Blutfette auf die körperliche Konstitution, sondern auch darauf, die Rolle von Dyslipidämien als zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor für bipolare Personen zu definieren. Als Grundlage meiner Arbeit habe ich, mittels Literaturrecherche in diversen Dissertationen und Papers, Erkenntnisse und Daten der letzten Jahre und Jahrzehnte bezüglich der Korrelation von bipolarer Störung und Fettstoffwechsel erfasst.

Die Statistik bisheriger Studien betreffend, erzielten wir in der BIPFAT-beziehungsweise BIPLONG-Studie teilweise kohärente, zum Teil aber auch stark von den bisherigen Erkenntnissen abweichende Ergebnisse.

Die größten Unterschiede zwischen Kontroll- und PatientInnenkohorte zeigten sich bezüglich BMI, LDL- und TAG-Werten sowie den Taillenumfängen. In all jenen

Kategorien wiesen die StudienteilnehmerInnen mit bipolarer Störung signifikant höhere Werte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf. Für dieselben Parameter konnten starke geschlechtsspezifische Unterschiede unter den PatientInnen detektiert werden, wobei die männlichen Probanden jeweils höhere Messwerte aufwiesen. Das metabolische Syndrom trat in der PatientInnengruppe mehr als doppelt so häufig als in der Kontrollgruppe auf. Die BIPLONG-Verlaufsdaten zeigten des Weiteren abermals erhöhte Messwerte und geschlechtsspezifische Unterschiede bei Taillenumfang und TAG-Werten.

Studienauswertungen im Vergleich

BIPLONG- / BIPFAT-RESULTATE UND DIE INTERNATIONALE DATENLAGE

Hinsichtlich der körperlichen Verfassung lassen sich die BMI-Messwerte unserer PatientInnen, welche gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht waren, in einigen Punkten gut mit den Ergebnissen diverser Studien vereinen. Zwar ergaben die Forschungen von McElroy et al (59) eine fast doppelt so hohe Prävalenz von Übergewicht bei Menschen mit bipolarer Erkrankung als in unserer Studienkohorte, jedoch sind die Resultate bezüglich der Adipositas I nahezu mit unserem Outcome ident. Die Adipositas Grade II und III wurden in der oben erwähnten Publikation mit ‚severely obese‘ zusammengefasst, was auf 5% der Studienteilnehmer zutraf. In unserer Kohorte hingegen, fallen insgesamt 11.5% der PatientInnen in diese Kategorie.

McElroy et al (59) wiesen außerdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und Übergewicht nach, was in unserer Studie nicht bestätigt werden konnte. Diese Aussage ließ sich in der PatientInnen-Kohorte der BIPFAT Studie allerdings bezüglich des Taillenumfangs treffen. Die Messwerte bei der Erfassung des Bauchumfangs bipolarer PatientInnen unserer Studiengruppe waren allerdings, besonders für Durchschnittswerte, bei beiden Geschlechtern hoch. Jedoch ergaben die Verlaufsmessungen in der zweiten Visite, wie bereits im Ergebnis-Teil erwähnt, für beide Geschlechter einen im Hochrisikobereich liegenden Mittelwert unter den Patientinnen und Patienten. Dies lässt darauf schließen, dass es

ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Ausmaß des Einflusses auf die körperliche Verfassung gibt.

Auch die Prävalenz des metabolischen Syndroms unter PatientInnen mit bipolarer Störung ist, aufgrund seiner Wertigkeit als kardiovaskulärer Risikofaktor, eine wichtige, vom Fettstoffwechsel abhängige, Variable. Das metabolische Syndrom trat in unserer Studienkohorte sogar noch häufiger als zuvor in der Literatur beschrieben, auf.

Sicras et al publizierten im Jahr 2008 eine Studie, welche das gehäufte Vorhandensein von Dyslipidämien bei bipolaren PatientInnen zeigte. Insbesondere die TAG-Konzentration im Serum war in der Patientengruppe mehr als doppelt so häufig als in der Normalbevölkerung erhöht (68). In unserer Studie präsentiert sich der Unterschied zwischen PatientInnen und Teilnehmern der Kontrollgruppe sogar noch eindrucksvoller und auch in den späteren Messungen der BIPLONG Studie zeigten in etwa 30% aller PatientInnen erhöhte TAG-Werte im Serum. Die Unterschiede in der HDL-Konzentration, welche ein weiteres Kriterium der Sicras-Studie bildet, beziehungsweise ein Merkmal des metabolischen Syndroms darstellt, waren in unserer Studienkohorte weitaus weniger signifikant.

Der Erhöhung von LDL-Cholesterin im Serum wird ebenfalls eine hohe Pathogenität, sowie eine wichtige Rolle in der Entstehung von Atherosklerose, beigemessen. Bipolare PatientInnen wiesen weitaus häufiger erhöhte LDL-Konzentrationen im Serum auf, als TeilnehmerInnen der Kontrollgruppe. Als Grenzwert für diese Form der Hyperlipidämie wurde bei der Berechnung eine LDL-Konzentration von 160 mg/dl festgelegt. Dieser gilt jedoch als Richtwert, und muss, je nach individuellen Risikofaktoren, Krankengeschichte und familiärer Belastung, angepasst, beziehungsweise nach unten korrigiert werden. Das bedeutet, dass womöglich noch weitaus mehr PatientInnen mit bipolarer Störung an Fettstoffwechseleränderungen, welche sich auf ihre kardiovaskuläre Gesundheit negativ auswirken, leiden.

Die Häufigkeit der medikamentösen Behandlung mittels Lipidsenkern in Form von Statinen oder Fibraten deckte sich in der BIPFAT und BIPLONG weitestgehend mit den Daten anderer Studien (73). Zwischen den Folgevisiten der BIPLONG-Studie

wurde ein Anstieg in der Verschreibung von lipidsenkenden Arzneimitteln beobachtet. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl sowie der unvollständigen Datenlage bezüglich der aktuellen Medikation, wird die Aussage dessen allerdings relativiert. Das Einleiten einer lipidsenkenden Therapie, wäre meiner Meinung nach speziell für die männlichen Studienteilnehmer der Patientengruppe hinsichtlich der Laborparameter indiziert. Die mittlere TAG-Konzentration lag hier deutlich über dem Grenzwert und deren Senkung kann entscheidend für das Verhindern eines metabolischen Syndroms, beziehungsweise kardiovaskulärer Komplikationen sein. In diversen Studien wurde die Wirksamkeit von Arzneimitteln wie Rosuvastatin oder Pravastatin zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bereits nachgewiesen (79)(80). Generell muss aber festgehalten werden, dass viel mehr das Zusammenspiel multipler Faktoren, als ein isolierter Laborwert, ausschlaggebend für die Entstehung metabolischer Erkrankungen und deren Komplikationen ist (81)(82). Die Assoziation von TAG mit Zwischenprodukten des Fettstoffwechsels, welche in Summe atherogene Auswirkungen haben können, sind zusätzlich ein möglicher Ansatzpunkt für die weitere Erforschung der ursächlichen Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen (83). Im Bereich des Lipidstoffwechsels, sind einige Zusammenhänge zwischen den derzeit messbaren Cholesterinparametern, der Entstehung von Atherosklerose und deren Vorbeugung noch nicht vollends geklärt. Der teils ungewisse Angriffspunkt erschwert die Einleitung medizinischer und vor allem präventiver Maßnahmen maßgeblich.

THERAPEUTISCHE ANSÄTZE

Zur positiven Beeinflussung des Körpergewichts bei bipolaren PatientInnen gibt es sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Ansätze. Die Publikation von Maayan et al zeigt beispielsweise, dass der Einsatz vom oralen Antidiabetikum Metformin, zur medikamentösen Gewichtsreduktion bei Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme wirksam ist (84). Aufgrund des Risikos einer zusätzlichen Medikation, welches insbesondere durch schwer abschätzbare Arzneimittelwechselwirkungen zustande kommt, würde ich dies allerdings erst nach

Ausschöpfen der anderen Möglichkeiten in Erwägung ziehen. Die Datenlage zu Lifestylemodifikation, insbesondere Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität, ist ebenfalls vielversprechend. Zahlreiche Forschungsprojekte bezüglich Gewichtsverlust und psychosozialen Interventionsmöglichkeiten geben Anlass dazu, dass in diesem Bereich der Schlüssel zur erfolgreichen Risikoreduktion für kardiovaskuläre Erkrankungen liegen könnte (85)(86). Während sich die Programme in Bewegungsausmaß, Kalorienzufuhr und Therapiemethoden unterscheiden, ist ihnen allen die engmaschige medizinische Kontrolle, sowie intensive Betreuung durch geschultes Personal gemeinsam. Dies lässt darauf schließen, dass nicht nur die Zusammensetzung des jeweiligen Programms, sondern vielmehr auch die individuelle, persönliche Betreuung ausschlaggebend für eine erfolgreiche Beeinflussung der metabolischen Risikofaktoren ist. Ein weiterer wichtiger Faktor liegt meiner Meinung nach auch darin, Patienten und Patientinnen bezüglich gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität aufzuklären und auszubilden. Nur mit grundlegendem Wissen darüber, welche Nährstoffe essentiell sind und in welchem Ausmaß sie dem Körper zugeführt werden sollen, kann eine Gewichtsreduktion erreicht werden. Daten bezüglich des positiven Einflusses der mediterranen Diät auf die mentale Gesundheit geben Hinweise darauf, dass die Inzidenz von Depressionen durch die Zufuhr gewisser Makro- und Mikronährstoffe reduziert werden kann. Diese Ernährungsform basiert vorwiegend auf der Aufnahme von Nährstoffen aus Früchten, Nüssen, Gemüse und Fisch, bei Reduktion des Konsums von Fleisch- und Fleischprodukten sowie Milch und Erzeugnissen aus Vollfettmilch (87). Eine Vielzahl der bipolaren PatientInnen haben, laut eigenen Angaben, schlechte Ernährungsgewohnheiten, und/oder Schwierigkeiten bei der Zubereitung von gesunden Mahlzeiten, und der Integration sportlicher Aktivität in den Alltag (88). Im Rahmen der Psychoedukation und Gesprächstherapie sollten mit den Betroffenen folglich ihre Ernährungsgewohnheiten in depressiven und manischen Phasen evaluiert, und ihnen Ansätze zur Verbesserung dieser nähergebracht werden. Dasselbe gilt für die Eingliederung regelmäßiger körperlicher Aktivität in den Alltag der bipolar Erkrankten. Insbesondere in schweren depressiven Episoden, stellt dies eine Herausforderung für PatientInnen und TherapeutInnen dar. Ein möglicher

Ansatz könnten hierbei beispielsweise Gruppentrainings, oder regelmäßige Bewegungsprogramme mit anderen Betroffenen und Angehörigen sein. Hierbei ist es wichtig, die physische Aktivität langsam in den Alltag zu integrieren, sie zu einer Gewohnheit zu machen und in der Folge die Intensität schrittweise zu steigern. Des Weiteren wäre es meiner Meinung nach von Bedeutung für die PatientInnen Körperbewusstsein, beispielsweise ebenfalls im Rahmen der Psychoedukation, zu schaffen, um etwaige Erfolge auch dauerhaft beibehalten zu können. Eine kurzfristige Senkung von Gesamtcholesterin und BMI ist wenig zielführend, wenn das fehlende Gefühl für den eigenen Körper eine dauerhafte Eingliederung von Bewegung und ausgewogener Ernährung in den Alltag verhindert. Gerade der Bereich Lifestylemodifikation bietet ein breites Feld an Ansatzmöglichkeiten, welche sich bei adäquater Ausführung dementsprechend positiv auf körperliche und mentale Verfassung psychiatrischer PatientInnen auswirken können (85)(86)(89). Fagiolini und Goracci legten in einer Publikation dar, dass bipolare PatientInnen sowohl eingeschränkt Zugang zur medizinischen Versorgung haben als psychisch Gesunde, als auch eine schlechtere, beziehungsweise unzureichende medizinische Behandlung bei chronischen Erkrankungen erhalten (88). Aus ärztlicher Sicht sollte folglich vermehrt darauf geachtet werden, für bipolare PatientInnen, unabhängig von ihrer psychiatrischen Erkrankung, eine adäquate internistische Betreuung durch Stärkung der interdisziplinären Vernetzung und Zusammenarbeit bereitzustellen. Essentiell für den Erfolg aller oben angeführten Methoden ist die Compliance der PatientInnen, welche insbesondere während Krankheitsepisoden eine Herausforderung darstellt.

Um kardiovaskuläre Komplikationen von Fettstoffwechselstörungen und dem metabolischen Syndrom frühzeitig verhindern zu können, muss also sowohl eine psychiatrische und internistische Betreuung gegeben sein, als auch eine individuelle medikamentöse Einstellung erfolgen. Engmaschige ambulante Kontrollen sowie eine regelmäßige Überprüfung der Laborparameter sind essentiell. Im Rahmen ärztlicher Gespräche und Psychoedukation muss mit den PatientInnen des Weiteren eine schrittweise Lifestylemodifikation angestrebt werden, um den Auswirkungen und Komplikationen von Dyslipidämien bei bipolarer Störung langfristig vorzubeugen.

Limitationen

Die Limitationen meiner Diplomarbeit setzen sich aus Fehlerquellen der verwendeten Messmethoden in der BIPFAT- und BIPLONG-Studie, schwer abzuschätzenden Auswirkungen der jeweiligen psychiatrischen Medikation und der Heterogenität der Vergleichsgruppen zusammen. So ist eine standardisierte Durchführung der anthropometrischen Messungen trotz Einhaltung etwaiger Vorgaben und Definition von Messpunkten beispielsweise nahezu unmöglich. Die bereits erwähnten Einflüsse der applizierten Arzneimittel sind aufgrund der Heterogenität der Wirkstoffe und individuellen Dosierung besonders schwer abzuschätzen und interagieren mit den untersuchten Variablen in ungewissem Ausmaß. Aufgrund fehlender Daten, insbesondere bei der Erhebung der derzeitigen lipidsenkenden Medikation der PatientInnen- und Kontrollgruppe, besteht die Möglichkeit, dass ein verfälschtes Ergebnis vorliegt. Zu guter Letzt muss erwähnt werden, dass sich die Patienten- und Kontrollgruppe sowohl bezüglich Teilnehmeranzahl und Alter, als auch in der Geschlechterverteilung unterscheiden.

Literaturverzeichnis

- (1) 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 April 18;3(4):10.1136/bmjopen-2012.
- (2) Egger J. Grundlagen der "Psychosomatik"
Zur Anwendung des biopsychosozialen Krankheitsmodells in der Praxis. *Psychologische Medizin* 2008(19):12-22.
- (3) Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2008 September 01;20(3):131-137.
- (4) ICD-10 Klassifikation. Available at: <http://www.icd-code.de/icd/code/F31.-.html>.
- (5) Rothenhäusler Hans-Bernd TK. Affektive Störungen (F30-F39). In: Hans-Bernd Rothenhäusler & Karl-Ludwig Täschner, editor. *Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie*. 2nd ed. Wien: Springer Verlag; 2013. p. 297-332.
- (6) DGBS e V und DGPPN e V. Klassifikation und Diagnostik inklusive Früherkennung. S3 Leitlinie - Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen Langversion Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 40-52.
- (7) Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004 July 29;351(5):476-486.
- (8) Kessing LV, Vradi E, McIntyre RS, Andersen PK. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015 July 15;180:142-147.
- (9) Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011 September 01;131(1-3):101-104.

- (10) DGBS e V und DGPPN e V. Kapitel 2
Epidemiologie, Ätiopathogenese, Prognose und Prävention
. In: DGBS e V und DGPPN e V, editor. S3 Leitlinie
Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. Langversion ed. Berlin Heidelberg:
Springer; 2013. p. 20-21.
- (11) Kasper S, Kapfhammer H, Bach M, Butterfield-Meissl C, Erfurth A, Haring C, et
al. Bipolare Störungen. Konsensus-Statement – State of the art 2013 Clinicum
neuropsychy 2013; Sonderausgabe November.
- (12) Haack S, Pfennig A, Bauer M. Bipolar depression. Epidemiology,
etiopathogenesis, and course. Nervenarzt 2010 May 01;81(5):525-530.
- (13) Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. Epilepsia 2005;46 Suppl
4:8-13.
- (14) Rajkowska G, Halaris A, Selemon L. Reductions in neuronal and glial density
characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder.
- (15) Juckel G. Neurobiologie bipolarer Störungen. In: Bauer M, editor.
Neurobiologie und Therapie bipolarer Erkrankungen Bremen, London, Boston: Uni-
Med AG; 2005. p. 18-31.
- (16) Otten M, Meeter M. Hippocampal structure and function in individuals with
bipolar disorder: a systematic review. J Affect Disord 2015 March 15;174:113-125.
- (17) Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, et al.
Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international
collaborative mega-analysis of individual adult patient data. Biol Psychiatry 2011
February 15;69(4):326-335.
- (18) Birner A, Seiler S, Lackner N, Bengesser SA, Queissner R, Fellendorf FT, et al.
Cerebral White Matter Lesions and Affective Episodes Correlate in Male Individuals

with Bipolar Disorder. PLoS One 2015;10(8):e0135313.
doi:10.1371/journal.pone.0135313.

(19) DGBS e V und DGPPN e V. Therapie. In: DGBS e V und DGPPN e V, editor. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen . Langversion ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 67-306.

(20) Möller H, Laux G, Deister A, Schulte-Körne G. Psychopharmakotherapie. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 6. aktualisierte Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2015. p. 517-544.

(21) Schneider F. Allgemeine Psychopharmakotherapie. In: Schneider F, editor. Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. p. 97-140.

(22) Beubler E. Psychopharmaka. Kompendium der Pharmakologie. 3. Auflage ed. Wien: Springer; 2011. p. 119-134.

(23) Grunze Hea. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. The World Journal of Biological Psychiatry 2013;14:154-219.

(24) Rothenhäusler Hans-Bernd TK. Therapeutische Prinzipien. In: Rothenhäusler Hans-Bernd TK, editor. Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie. 2. Auflage ed.: Springer; 2013. p. 93-169.

(25) Benkert O, Hippus H. Medikamente zur Behandlung bipolarer Störungen. Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 11th ed. Berlin: Springer; 2017. p. 201-268.

(26) Wirth A, Hauner H. Ätiologie. Adipositas. 4., vollst. überarb. und aktual. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 47-112.

- (27) Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmaka mit Wirkung auf das Nervensystem. Pharmakologie & Toxikologie Heidelberg: Springer; 2012. p. 203-331.
- (28) Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Ernährung, Verdauung und Absorption, Leber. Duale Reihe Physiologie. 3rd ed.: Thieme; 2017. p. 467-508.
- (29) Horn F. Lipide. Biochemie des Menschen. 6.th ed. Stuttgart: Thieme; 2015. p. 54-63.
- (30) Horn F. Energiestoffwechsel
Stoffwechsel der Lipide. Biochemie des Menschen. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2015. p. 158-198.
- (31) Silbernagl S, Lang F. Stoffwechsel, Fetthaushalt. . 5th ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2018. p. 258-281.
- (32) Herold G. Stoffwechselkrankheiten Lipidstoffwechselstörungen. In: Herold G, editor. Innere Medizin Köln: Herold, G.; 2016. p. 712-720.
- (33) Greten H, Amling M. Fettstoffwechsel. In: Greten Heiner, editor. Innere Medizin. 13., vollst. überarb. u. erw. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2010. p. 647-661.
- (34) Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, et al. HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. N Engl J Med 2014 December 18;371(25):2383-2393.
- (35) Saleheen D, Scott R, Javad S, Zhao W, Rodrigues A, Picataggi A, et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015 July 01;3(7):507-513.
- (36) Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett 1991 July 29;286(1-2):152-154.

- (37) Kordi-Tamandani DM, Hashemi M, Sharifi N, Kaykhaei MA, Torkamanzehi A. Association between paraoxonase-1 gene polymorphisms and risk of metabolic syndrome. *Mol Biol Rep* 2012 February 01;39(2):937-943.
- (38) Kuchta A, Lebiedzinska A, Fijalkowski M, Galaska R, Kreft E, Toton M, et al. Impact of plant-based diet on lipid risk factors for atherosclerosis. *Cardiol J* 2016;23(2):141-148.
- (39) Bradbury KE, Crowe FL, Appleby PN, Schmidt JA, Travis RC, Key TJ. Serum concentrations of cholesterol, apolipoprotein A-I and apolipoprotein B in a total of 1694 meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans. *Eur J Clin Nutr* 2014 February 01;68(2):178-183.
- (40) De Biase SG, Fernandes SF, Gianini RJ, Duarte JL. Vegetarian diet and cholesterol and triglycerides levels. *Arq Bras Cardiol* 2007 January 01;88(1):35-39.
- (41) Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017 November 22;57(17):3640-3649.
- (42) Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988 December 01;116(6 Pt 2):1713-1724.
- (43) Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmaka gegen Hyperlipidämien. In: Lüllmann H, Mohr K, Hein L, editors. *Taschenatlas Pharmakologie*. 7 vollst. überarb. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2015. p. 170-173.
- (44) Beubler E. Fettstoffwechselstörungen. In: Beubler E, editor. *Kompodium der Pharmakologie*. 3., überarb. und erw. Aufl. ed. Wien: Springer; 2011. p. 113-117.

(45) Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Lipidsenkende Pharmaka. In: Freissmuth M, editor. Pharmakologie & Toxikologie Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. p. 459-466.

(46) Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. Stoffwechsel. Pharmakologie und Toxikologie. 18. vollst. überarb. Aufl. ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2016. p. 289-311.

(47) Wirth A, Hauner H. Definition - Klassifikation - Untersuchungsmethoden. Adipositas. 4., vollst. überarb. und aktual. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 1-21.

(48) BMI nach WHO-Definition 2014 in Österreich. Available at: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/105608.html.

(49) Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Public Health 2008 June 05;8:200-2458.

(50) Greten H, Amling M. Adipositas. Innere Medizin. 13. vollst. überarb. und erw. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2010. p. 662-668.

(51) Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science 2007 May 11;316(5826):889-894.

(52) Berulava T, Horsthemke B. The obesity-associated SNPs in intron 1 of the FTO gene affect primary transcript levels. Eur J Hum Genet 2010 September 01;18(9):1054-1056.

(53) Wirth A, Hauner H. Komorbiditäten. Adipositas. 4., vollst. überarb. und aktual. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 173-248.

(54) Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 1999 May 01;144(1):199-209.

(55) Despres JP. Dyslipidaemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994 July 01;8(3):629-660.

(56) Roberts R, Hodson L, Dennis AL, Neville MJ, Humphreys SM, Harnden KE, et al. Markers of de novo lipogenesis in adipose tissue: associations with small adipocytes and insulin sensitivity in humans. *Diabetologia* 2009 May 01;52(5):882-890.

(57) Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia* 2000 December 01;43(12):1498-1506.

(58) Messier SP. Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management. *Med Clin North Am* 2009 January 01;93(1):145-59, xi.

(59) McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE, Leverich GS, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002 March 01;63(3):207-213.

(60) Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005 October 01;7(5):424-430.

(61) Salvi V, Albert U, Chiarle A, Soreca I, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2008 August 01;30(4):318-323.

(62) Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord* 2007 March 01;98(3):247-252.

(63) De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. 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). *Eur Psychiatry* 2009 September 01;24(6):412-424.

(64) Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009 July 01;70(7):1041-1050.

(65) Guha P, Bhowmick K, Mazumder P, Ghosal M, Chakraborty I, Burman P. Assessment of insulin resistance and metabolic syndrome in drug naive patients of bipolar disorder. *Indian J Clin Biochem* 2014 January 01;29(1):51-56.

(66) Kilbourne AM, Brar JS, Drayer RA, Xu X, Post EP. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Psychosomatics* 2007 October 01;48(5):412-417.

(67) Sicras A, Rejas J, Navarro R, Serrat J, Blanca M. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disord* 2008 July 01;10(5):607-616.

(68) Sicras A, Rejas J, Navarro R, Serrat J, Blanca M. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disord* 2008 July 01;10(5):607-616.

(69) Taylor V, MacQueen G. Associations Between Bipolar Disorder and Metabolic Syndrome: A Review. *The Journal of clinical psychiatry* 2006(67):1034-1041.

(70) Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Rejas-Gutierrez J, Navarro-Artieda R. Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health care database. *Eur Psychiatry* 2008 March 01;23(2):100-108.

(71) Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, Faerden A, Jonsdottir H, Ringen PA, et al. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol* 2008 April 01;28(2):132-137.

(72) Schmitz A, Rohrich M, Newman W, Wolf P. Cardiometabolic management in severe mental illness requiring an atypical antipsychotic. *Ment Health Clin* 2017 March 01;7(2):81-87.

(73) Blackburn R, Osborn D, Walters K, Falcaro M, Nazareth I, Petersen I. Statin prescribing for people with severe mental illnesses: a staggered cohort study of 'real-world' impacts. *BMJ Open* 2017 March 07;7(3):e013154-2016.

(74) Blackburn R, Osborn D, Walters K, Nazareth I, Petersen I. Statin prescribing for prevention of cardiovascular disease amongst people with severe mental illness: Cohort study in UK primary care. *Schizophr Res* 2018 February 01;192:219-225.

(75) Wittchen H-, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M editors. SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I. Göttingen; 1997.

(76) HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960 February 01;23:56-62.

(77) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978 November 01;133:429-435.

(78) Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995 July 15;311(6998):158-161.

(79) Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM, et al. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007 October 11;357(15):1477-1486.

- (80) Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016 May 26;374(21):2021-2031.
- (81) Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med* 1998 October 12;158(18):2007-2014.
- (82) Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. *Circulation* 2012 February 28;125(8):987-995.
- (83) Pitha J, Kovar J, Blahova T. Fasting and nonfasting triglycerides in cardiovascular and other diseases. *Physiol Res* 2015;64 Suppl 3:S323-30.
- (84) Maayan L, Correll CU. Management of antipsychotic-related weight gain. *Expert Rev Neurother* 2010 July 01;10(7):1175-1200.
- (85) Sylvia LG, Salcedo S, Bernstein EE, Baek JH, Nierenberg AA, Deckersbach T. Nutrition, Exercise, and Wellness Treatment in bipolar disorder: proof of concept for a consolidated intervention. *Int J Bipolar Disord* 2013 October 01;1(1):24-7511.
- (86) Provencher MD, Belanger ME, Shriqui C, Lachance I, Bonneville S. Psychoeducation for overweight patients with psychiatric disorders: The Wellness program developed in Quebec. *Encephale* 2016 June 01;42(3):201-207.
- (87) Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009 October 01;66(10):1090-1098.
- (88) Fagiolini A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2009;70 Suppl 3:22-29.

(89) Melamed Y, Stein-Reisner O, Gelkopf M, Levi G, Sivan T, Ilievici G, et al. Multi-modal weight control intervention for people with persistent mental disorders. *Psychiatr Rehabil J* 2008 January 01;31(3):194-200.