

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Immunologische Veränderungen bei Patienten mit bipolar
affektiver Störung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jule Kling

aus Filderstadt

Datum der Promotion: 25. Juni 2017

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

1. Bipolar affektive Störungen	Seite
1.1. Definition und Überblick	1
1.2. Epidemiologie	2
1.3.. Klinik	3
1.4.. Verlauf	5
1.5. Mortalität und Suizidrisiko	6
1.6. Komorbidität	7
1.7. Diagnose	7
1.8. Differentialdiagnose	7
1.9. Therapie	8
1.10. Pathophysiologie	8
2. Zytokine	
2.1. Funktion von Zytokinen	10
2.2. Wirkung von Einteilung	11
2.3. Zytokine im Gehirn	11
3. Zytokine und psychiatrische Erkrankungen	
3.1. Schizophrenie	13
3.2. Unipolare Depression	13
3.3. Bipolar affektive Störung	14
4. Zielsetzung und Fragestellung	17

II. Methode

1. Studienpopulation

1.1. Patientengruppe	19
1.2. Kontrollgruppe	21

2. Probenentnahme 21

3. Zytokinmessung durch ELISA 22

4. Statistische Auswertung 25

III. Ergebnisse

1. Stichprobe: klinische und demographische Charakteristika

1.1 Patientengruppe	26
1.2. Kontrollgruppe	27
1.3. Medikamentöse Therapie	30

2. Messergebnisse

2.1. Konzentration immunologischer Parameter bei bipolaren Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	36
2.2. Konzentration immunologischer Parameter: Vergleich der affektiven Untergruppen	41
2.3. Intraindividuelle Verläufe	51
2.4. Zusammenhang proinflammatorischer Zytokine mit der Schwere manischer Symptome.....	51
2.5. Einfluss klinischer Variablen auf die Zytokinkonzentration bei euthymen Patienten	51

IV. Diskussion

1. Zusammenfassung der Ergebnisse..... 56

**2. Einordnung der Ergebnisse in den Kontext
der wissenschaftlichen Forschung**

2.1. Immunsystem und bipolare Störung..... 57

2.2. Einfluss klinischer Variablen 68

3. Studienaufbau:

Stärken, Schwächen und Einschränkungen 73

4. Interpretation der Studienergebnisse..... 79

V. Zusammenfassung..... 85

Abstrakt

Einleitung

Die bipolar affektive Störung ist eine schweres, lebenslang bestehendes und progredient verlaufendes psychiatrische Krankheitsbild, das verbunden ist mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Ein Grossteil der Patienten leidet zeitlebens unter Rezidiven der Erkrankung mit zunehmenden neurokognitiven und neurokognitiven sowie psychosozialen Einschränkungen. Denn trotz intensiver Forschung bleiben die pathophysiologischen Mechanismen bis heute weitgehend ungeklärt.

Genetische, psychosoziale, neuroanatomische, neuroendokrine und inflammatorische Faktoren werden als Ursachen angenommen. In den letzten Jahren kam Zytokinen als Botenstoffe zwischen Immunsystem und zentralem Nervensystem eine wachsende Bedeutung zu, auch in der Pathophysiologie von affektiven Störungen.

Allerdings sind die Ergebnisse hierzu widersprüchlich.

Die meisten der bislang durchgeführten Studien schlossen entweder manische oder depressive Patienten ein. Ziel dieser Studie war ein Querschnittsvergleich von Zytokinkonzentrationen bipolarer Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe um krankheitsspezifische Veränderungen zu erkennen. Durch einen Längsschnittvergleich von Patienten in allen drei affektiven Episoden sollten phasenabhängige Konzentrationsunterschiede erfasst werden.

Methodik

53 ambulant betreute Patienten Bipolarer Störung und 20 gesunde Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Die Gruppen waren bezüglich Alter und Geschlecht homogen. Die klinischen Symptome wurden erfasst über die Young-Mania-Rating-Scale, Hamilton-Depression-Rating-Scale und Montgomery-Asperg-Depression-Scale. Die Patienten wurden anhand dessen in Untergruppen von depressiver, euthymer oder manischer Stimmung unterteilt.

Serumkonzentrationen von IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8 sowie IL-10, sIL-2R und CRP wurden bestimmt über Enzyme-linked-immunosorbent assay (ELISA).

Ergebnisse

Unsere Untersuchung zeigte keine signifikante Erhöhung proinflammatorischer Zytokine bei bipolaren Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es konnten auch keine phasenabhängigen Veränderungen gefunden werden.

Es zeigte sich jedoch eine positive Korrelation zwischen dem proinflammatorischen Zytokin IL-6 und der Schwere der manischen Symptome.

Zudem zeigte sich eine signifikante Erhöhung in der Gruppe der Patienten, die im Verlauf der Erkrankung mindestens einen Suizidversuch unternommen hatten.

Schlussfolgerung

Unsere Studienergebnisse zeigen keine immunologischen Veränderungen bei Patienten mit bipolar affektiver Störung. Allerdings zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen und der Schwere der manischen Symptome sowie dem Auftreten von Suizidversuchen im Verlauf der Erkrankung, was möglicherweise auf eine schwere Verlaufsform hinweisen könnte.

Immunologische Veränderungen könnten demnach nur bei Subgruppen von Patienten mit bipolarer Störung vorhanden zu sein. Eine niedrige Fallzahl und vieler Kovariablen sind einschränkende Faktoren unserer Studie.

Weitere Längsschnitt-Studien werden notwendig sein um die Zusammenhänge zwischen Immunsystem und affektiven Störungen besser zu verstehen.

Abstract

Objective

Bipolar disorder is a severe, chronic and progressive mental disorder, which is associated with high rates of morbidity and mortality. There are high rates of non-recovery and progressive neurocognitive and psychosocial impairments.

Despite numerous studies in the last years the pathophysiology of the disorder remains still largely unknown. Genetic, psychosocial, neuroendocrine and inflammatory factors seem to be involved. Previous reports suggest that cytokines play an important role in the pathophysiology of affective disorders as mediators of the interaction between the immune system and the central nervous system.

But the results are still contradictory and most studies have assessed either manic or depressed patients. The aim of this study was to compare the cytokine levels of bipolar Patients with healthy controls to determine whether there are trait-related differences in cytokine levels and to compare the affective states of patients with bipolar disorder to detect state related inflammatory alterations.

Method

The study included 53 outpatients with bipolar disorder and 20 age- and gender-matched healthy controls. The clinical symptoms were rated using the Young Mania Rating Scale, Hamilton-Depression-Rating- Scale and the Montgomery-Asperg-Depression- Scale and the patients were divided into groups of depressed, manic or euthymic mood.

IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10, CRP and sIL2R were examined by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results

There was no difference in cytokine levels between patients with bipolar disorder and healthy controls and no state-related differences between the euthymic, depressed and manic patients. But Interleukin- 6 was associated with the severity of manic symptoms and clinical variables like suicide attempts also had an influence the IL-6 level in euthymic patients.

Conclusion

Our data found no support for immunological changes in patients with bipolar disorder. But an association between alterations in cytokine levels and the severity of the disease was demonstrated. Our data suggests that inflammatory cytokines might contribute to the pathophysiology of bipolar disorder but immune changes might only be present in specific subgroups of patients. Low numbers of patients and a variety of covariables are limitations to our study.

Clinical studies including high numbers of patients and examining longitudinal changes are needed for a better understanding of the mechanism by which inflammation affects brain function and leads to affective disorders.

I. Einleitung

1. Bipolar affektive Störungen

1.1. Definition und Überblick

Die bipolare Störung (früher manisch-depressive Erkrankung) ist ein schweres, episodisch verlaufendes und meist lebenslang bestehendes Krankheitsbild (Ortiz-Dominguez et al 2007, Cunha et al 2008, Barbosa et al 2014).

Im Verlauf der Geschichte findet die Erkrankung Erwähnung in verschiedenen Kulturen. Bereits Hippokrates prägte im 5. Jh. v. Chr. die Begriffe der „Melancholie“ und der „Manie“ (Goodwin et al 1990).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wandte sich die wissenschaftliche Aufmerksamkeit der bipolaren Störung zu, angeregt durch die Arbeit des deutschen Psychiaters Emil Kraepelin. Kraepelin sprach vom „manisch depressiven Irresein“ (Bauer et al 2005). Dennoch besteht bis heute ein großes Defizit in der Erforschung der Erkrankung, die weltweit Millionen von Menschen betrifft (Zarate et al 2007). Kennzeichnend für die Krankheit ist der Wechsel zwischen manischen und depressiven Episoden, zwischen „himmelhoch jauchzend und zu Tode betrübt“, zwischen Euphorie und Verzweiflung, zwischen den beiden extremen Polen des Antriebs, der Stimmung und der Aktivität.

Die bipolare Störung hat einen tiefgreifenden Einfluss auf das Leben jedes einzelnen Betroffenen und geht einher mit frühem Erkrankungsbeginn, starkem Leidensdruck und einer hohen Rezidiv- und Mortalitätsrate (Ortiz-Dominguez et al 2007, Cunha et al 2008). Aber auch die gesellschafts- und gesundheitspolitischen Folgen sind erheblich: Laut der Weltgesundheitsorganisation ist die bipolare Störung unter den zehn Erkrankungen, die weltweit am häufigsten zu einer andauernden Beeinträchtigung und Arbeitsunfähigkeit führen (Sachs et al 2007).

Produktivitätsverlust und eine deutlich verminderte Lebensqualität bestimmen das Leben vieler Betroffener, insbesondere in den Phasen der Depression (Mühlbacher 2009).

Die manischen Episoden hingegen sind geprägt durch Tatkraft, hohe Produktivität und oftmals auch durch ein hohes Maß an Kreativität.

Nach der amerikanischen Psychiaterin Kay Redfield Jamison ist das Auftreten bipolarer Störungen bei Künstlern und kreativen Persönlichkeiten im Vergleich zur Normalbevölkerung um das zehnfache erhöht (Wormer 2002). Zahlreiche berühmte Dichter, Maler und Komponisten wie Ernest Hemmingway, Virginia Woolf, Hermann Hesse, Edvard Munch (Rothenberg 2001), Vincent van Gogh oder Robert Schumann (Blumer 2002) sollen zum Kreise der Betroffenen gehört haben.

Bipolare Störungen sind in ihrem klinischen Erscheinungsbild sehr unterschiedlich, insbesondere die manischen Episoden können verschieden stark ausgeprägt sein. Nach DSM-IV wird die Hypomanie als mildere Erscheinungsform ohne psychotische Symptome und ohne Anzeichen für Eigen- oder Fremdgefährdung von der Manie abgegrenzt (Baldessarini 2000, Belmaker et al 2004).

Anhand dieser Abgrenzung werden im DMS-IV die bipolaren Störungen unterteilt in:

Bipolar Störung Typ-1: zyklischer Wechsel depressiver und manischer Episoden.

Bipolar Störung Typ-2: depressive und hypomane Episoden.

1.2. Epidemiologie

Bipolare Erkrankungen sind häufig. Sie betreffen schätzungsweise 1-1,5% der Gesamtbevölkerung (Nassar et al 2014).

Im Unterschied zur unipolaren Depression, die bei Frauen häufiger auftritt, sind Männer und Frauen gleichermaßen betroffen (Bauer et al 2005).

Epidemiologische Studien belegen eine Lebenszeitprävalenz von etwa 1% für die Bipolar-I-Störung (Belmaker 2004). Die Erfassung der Prävalenz der Bipolar II Störung ist schwieriger; durch den milderen Verlauf bleiben viele Fälle unerkant. Ausgehend von einer hohen Dunkelziffer ist anzunehmen, dass sie mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 3% die häufigere Verlaufsform ist (Akiskal 2002, Mühlbacher 2009).

Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen daraufhin hin, dass es in der Bevölkerung neben dem klassischen Bild der bipolaren Störung vom Typ I und II weitere Symptommuster gibt. Das hieraus entstandene Konzept des bipolaren Spektrums (Klermann 1981, Akiskal 1996) umfasst eine Reihe bipolarer Syndrome, unter anderem das einer anhaltenden milden Hypomanie (Akiskal 2002). Werden diese Erscheinungsformen miteinbezogen, sind schätzungsweise 5-6% der Allgemeinbevölkerung betroffen (Meyer et al 2000, Baldessarini 2002, Jonas et al 2003).

Das breite Spektrum der Symptome erschwert die Diagnosestellung: Hypomanien werden oftmals vom Patienten nicht angegeben oder nicht als solche erkannt (Bauer et al 2005).

Es ist daher anzunehmen, dass ein erheblicher Anteil von Patienten mit diagnostizierter unipolarer Depression an einer nicht erkannten bipolaren Störung leidet (Angst et al. 2003, Bauer et Pfennig 2005). Auch komorbide Suchterkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen, sowie das Auftreten psychotischer Symptome können die bipolare Symptomatik in den Hintergrund treten lassen und die Diagnosestellung verzögern. Eine frühzeitige Diagnose und die Einleitung einer adäquaten Therapie sind entscheidend, da sich die Prognose einer bipolaren Störung verschlechtert mit der Länge des unbehandelten Zeitraumes (Bauer et al 2005, Rosenblat et al 2015) und der Anzahl der affektiven Episoden (Barbosa et al 2014) .

1.3. Klinik

„Manie ist das Feuer. Depression ist die Asche“, so beschreibt der italienische Psychiater Athanasios Koukopoulos die beiden Pole der bipolaren Störung, die durch folgende Symptome gekennzeichnet sind:

a) Depressive Episode

Im Mittelpunkt steht nach ICD-10 die Störung der Affektivität mit gedrückter Stimmung, sowie Antriebslosigkeit und Anhedonie (Freudlosigkeit).

Weitere Symptome der bipolaren Depression sind: Hemmung und Verlangsamung psychischer Funktionen wie des Denkens, der Sprache und der Psychomotorik, Konzentrationsstörung, erhöhte Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, Libidoverlust, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, Suizidgedanken, Schlafstörungen, Morgentief, Unruhe und Angst (Bauer et al 2005).

Die Symptome unterscheiden sich nicht wesentlich vom Bild einer unipolaren Depression (Mühlbacher 2009). Allerdings zeigt sich bei der bipolaren Depression ein höheres Rezidivrisiko und eine höhere Episodenfrequenz (Marneros 1999).

b) Manische Episode

Die Manie ist in vielerlei Hinsicht das Gegenstück zur Depression (Belmaker 2004).

Eines der Kernsymptome der Manie ist nach ICD-10 die Störung der Affektivität mit gehobener und euphorischer Stimmung, aber auch mit Gereiztheit und Aggressivität. Euphorie und Gereiztheit sind hierbei nicht unterschiedliche Formen der Manie, sondern verschiedene Ausprägungen der gestörten Affektivität (Bauer et al 2005). Weitere Symptome der Manie sind: Antriebssteigerung bis zur Ruhelosigkeit, hoher Tatendrang, formale (Beschleunigung des Denkens, Gedankenrasen, Ideenflucht) und inhaltliche Denkstörung (Wahn), Rededrang, Konzentrationsstörung, vermindertes Schlafbedürfnis, Selbstüberschätzung bis hin zum Größenwahn, Enthemmung, Distanzlosigkeit, gesteigerte Libido, Wahrnehmungsstörungen mit subjektiver Intensivierung von Farben, Geräuschen und Gerüchen, Halluzinationen und fehlende Krankheitseinsicht (Bauer et al 2005). Die extrem euphorische und optimistische Stimmung beeinflusst die Kritik- und Steuerungsfähigkeit der Patienten (Belmaker 2004). Durch die Enthemmung, den Kontrollverlust und die oftmals auftretende Gereiztheit kann es während dieser Zeit zu kriminellen Handlungen kommen (Bauer et al 2005). Die fehlende Krankheitseinsicht macht die Manie in vielerlei Hinsicht zur Gefahr für Betroffene und Angehörige.

Für manche Vorkommnisse und Zeitphasen kann nach Abklingen der Akutsymptomatik eine Amnesie bestehen (Mühlbacher 2009).

Die Scham über das eigene Verhalten, Verschuldung oder Gesetzesübertretung, sowie soziale Konflikte machen den Betroffenen die Wiedereingliederung und Rückkehr in ihre gewohnte Lebenssituation oft sehr schwer (Mühlbacher 2009).

c) Gemischte Episode

Kennzeichnend ist nach ICD-10 das gleichzeitige Auftreten oder der rasche Wechsel von manischen und depressiven Symptomen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen. In einer gemischten Episode sind sowohl einzelne Symptome der Manie als auch der Depression vorhanden, beispielsweise ein verstärkter Antrieb bei gedrückter Grundstimmung (Mühlbacher 2009).

Das Auftreten gemischter Phasen ist häufig. Untersuchungen gehen davon aus, dass bei genauer Betrachtung jede dritte Manie auch depressive Symptome aufweist (Azorin 2009).

Umgekehrt finden sich häufig manische Züge während der depressiven Phase (Goldberg et al 2009). Gemischte Phasen sind schwerer zu behandeln, dauern länger an und weisen mehr Komplikationen auf (Mühlbacher 2009).

d) Psychotische Episode

Psychotische Symptome können sowohl während der manischen, als auch der depressiven Episode auftreten. In der akuten Manie wird die Grenze zum Wahn häufig überschritten (Bauer et al 2005). Passend zur gehobenen Stimmung können phantastische Größenideen auftreten, es kommt allerdings auch zu stimmungsinkongruenten psychotischen Symptomen und bizarrem Wahn (Mühlbacher et al 2009). Das klinische Bild kann dabei dem einer schizophrenen Erkrankung zum Verwechseln ähnlich sein (Mühlbacher 2009). Auch in der Depression können Wahnideen wie hypochondrischer oder nihilistischer Wahn und Halluzinationen auftreten (Bauer et al 2005).

d) Euthyme Episode

Während der euthymen Phasen haben sich die Symptome zurückgebildet. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass Symptomresiduen wie beispielsweise kognitive Beeinträchtigungen bestehen bleiben und im Laufe der Erkrankung zunehmen (Kapczinski et al 2009, Bauer et al 2014).

1.4. Verlauf

a) Verlaufsformen

Der Manifestation der bipolaren Störung geht häufig ein Prodromalstadium voraus, das durch zahlreiche unspezifische Symptome gekennzeichnet sein kann (Mühlbacher 2009). Allerdings vergehen zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung und damit Therapiebeginn in der Regel mehr als 10 Jahre (Hirschfeld et al 2003, Belmaker 2004). In dieser Latenzzeit erleiden die Betroffenen oft mehrere Erkrankungsphasen und sind einen erheblichen Teil der Zeit krank, meist depressiv (Baldessarini 2003, Barbosa et al 2014).

Bipolare Erkrankungen sind gekennzeichnet durch einen rezidivierenden und sehr variablen, phasenhaften Verlauf. Manie und Depression können dabei nicht nur einzeln, sondern auch gleichzeitig auftreten oder ineinander übergreifen.

Obwohl die Manie das Leitsymptom der bipolaren Störung ist, sind die meisten Betroffenen überwiegend depressiv (Sachs et al 2007, Barbosa et al 2014). Es ist schwierig die Länge einer Krankheitsepisode exakt zu erfassen. Manische Phasen können nur einige Tage bis Wochen andauern, im Durchschnitt dauern sie unbehandelt ungefähr 8 Wochen an. Depressive Episoden haben eine größere Variationsbreite und dauern unbehandelt in der Regel 6 Monate (Bauer et al 2005).

b) Schwere Verlaufsformen, Rapid Cycling

Eine besonders schwerwiegende Form der Erkrankung ist das Rapid Cycling, welches gekennzeichnet ist durch einen schnellen Wechsel (mindestens vier pro Jahr) von manischen und depressiven Phasen (Belmaker 2004). Rapid Cycling entwickelt sich bei ca. 5-15% der Patienten, 80-90% der Betroffenen sind Frauen (Brunnhuber et al 2005). Risikofaktoren für schwere Verlaufsformen der bipolaren Störung sind: junges Erkrankungsalter, weibliches Geschlecht, Auftreten von gemischten Episoden, schwerwiegende Lebensereignisse, psychotische Symptome, insuffizientes Ansprechen auf medikamentöse Therapie, Rapid Cycling, schlechte Compliance, komorbider Substanzmissbrauch und Komorbidität mit anderen psychischen und somatischen Erkrankungen (Bauer et al 2005).

1.5. Mortalität und Suizidrisiko

Bipolare Störungen gehen einher mit einer hohen Mortalitätsrate (Cunha et al 2008). Die Lebenszeitprävalenz von Suizidversuchen liegt bei 30% (Oquendo et al 2000, Oquendo et Mann 2001). Damit ist die bipolare Störung die psychiatrische Erkrankung mit dem höchsten Suizidrisiko (Baldessarini 2003).

20% aller bipolaren Patienten nehmen sich im Verlauf der Krankheit das Leben (Brunnhuber et al 2005). Faktoren wie genetische und familiäre Belastungen, stressreiche Kindheits- und jüngste Lebensumstände, der Verlust von sozialer Unterstützung, psychiatrische Komorbidität und schwere Erkrankungsverläufe scheinen mit dem hohen Suizidrisiko assoziiert zu sein (Bauer et al 2005).

1.6. Komorbidität

Die hohe Mortalitätsrate bei bipolaren Störungen ist teilweise auch begründet durch die Komorbidität mit anderen psychiatrischen und somatischen Erkrankungen (Barbosa et al 2014). Zu den psychiatrischen Begleiterkrankungen zählen: Substanzmissbrauch, Angst-, Persönlichkeits- und Zwangsstörungen (Krishnan 2005). Studien zeigen auch eine hohe Prävalenz somatischer Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit (KHK) und Diabetes-mellitus- II (Krishnan 2005, Barbosa et al 2014). Patienten mit bipolarer Störung haben ein 2-4 fach erhöhtes Risiko an einer KHK zu erkranken und ein ebenso erhöhtes Risiko an den Folgen eines Myokardinfarktes zu versterben (Taylor et MacQueen 2006).

1.7. Diagnose

Bei Verdacht auf Vorliegen einer bipolaren Störung konzentriert sich die psychiatrische Anamnese auf Fragen nach den Kernsymptomen sowie nach Erstmanifestation, Anzahl und Dauer der Episoden als auch von Erkrankungen innerhalb der Familie. Die Klassifikation der bipolaren Störung erfolgt über die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD-10, 1992) und über das in Amerika eingeführte Diagnostische und Statistische Manual psychischer Störungen (DSM-IV, 2000).

1.8. Differentialdiagnose

Vor der Festlegung der Diagnose auf eine bipolare Störung sollten eventuell bestehende organische Grunderkrankungen ausgeschlossen werden.

Mögliche organische Ursachen manisch depressiver Symptome sind:

Neurologische Erkrankungen wie zum Beispiel Hirntumore, Schädel-Hirn-Traumata, Blutungen, Durchblutungsstörungen, Transitorisch ischämische Attacke, Apoplex, M.Parkinson, Multiple Sklerose, Demenzen (M.Alzheimer, M.Pick, Levy), endokrinologische Störungen wie Phäochromozytom, M.Cushing und Hyperparathyreodismus oder Infektionen wie beispielsweise Lues (Mühlbacher 2009).

Desweiteren müssen andere psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Insbesondere bei Bestehen psychotischer Symptome ist die Abgrenzung zur Schizophrenie wichtig.

Bei depressiver Symptomatik muss neben der unipolaren Depression eine Anpassungs- oder Persönlichkeitsstörung in Betracht gezogen werden (Bauer et al 2005).

1.9. Therapie

Die Behandlung der bipolaren Störung basiert auf Pharmakotherapie, Psychotherapie, Psychoedukation, nicht-medikamentös biologischer Verfahren und sozialpsychiatrischen Aspekten. Die medikamentöse Grundlage der Therapie bilden die klassischen Stimmungsstabilisatoren Lithium, Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin. Auch atypische Neuroleptika wie Quetiapin, Olanzapin, Ziprasidon und Risperidon werden immer öfter in der Langzeittherapie eingesetzt und zeigen phasenprophylaktische und stimmungsstabilisierende Wirkung (Mühlbacher 2009).

1.10. Pathophysiologie

Die Ätiologie bipolarer Störungen ist komplex und weitgehend ungeklärt (Dickerson et al 2007, Kim et al 2007, Ortiz- Dominguez et al 2007, Brietzke et al 2009, Tonin et al 2014). Es gibt verschiedene Erklärungsansätze: genetische, psychosoziale, metabolische, neuroanatomische und neuroendokrine Faktoren werden als Ursache angenommen (Sublette et al 2006). In den letzten Jahren kamen auch immunologischen Veränderungen in der Pathophysiologie von affektiven Störungen eine wachsende Bedeutung zu (Goldstein et al 2009; Ameele et al 2016).

a) Genetische Faktoren

Zahlreiche Zwillings- und Familienstudien sprechen dafür, dass genetische Faktoren eine bedeutende Rolle spielen bei der Entstehung affektiver Störungen (Bellmaker 2004).

Es zeigt sich eine Konkordanz für bipolare Störungen von 10 bis 20% bei zwei- und sogar 40-80% bei eineiigen Zwillingen. Ungefähr 50% der bipolaren Patienten haben eine positive Familienanamnese (Belmaker 2004).

Auf der Grundlage von Familienstudien kann das Risiko für eine bipolare Störung für das Kind eines Erkrankten auf etwa 25% geschätzt werden (Mühlbacher 2009).

Trotz des deutlichen Einflusses genetischer Aspekte auf die Pathophysiologie bipolarer Störungen konnten die entsprechenden Gene noch nicht eindeutig zugeordnet werden.

Bislang durchgeführte Studien weisen auf eine Vielzahl möglicher Gene hin und so muss davon ausgegangen werden, dass sich mehrere Gene in ihren Veränderungen möglicherweise addieren und so zum Bild einer bipolaren Störung beitragen (Forsthoff et Grunze 2005).

b) Neuropathologische Veränderungen

Mittels bildgebender Verfahren konnten bei Patienten mit bipolarer Störung Struktur- und Funktionsveränderungen in bestimmten Arealen des Gehirns nachgewiesen werden (Altshuler et al 2000, Bremner et al 2000, Belmaker et al 2004) wie beispielsweise eine Volumenminderung des Hippocampus, Amygdala und der grauen Substanz (Barbosa et al 2014).

c) Neurochemische Veränderungen

In den 60er Jahren wurden Störungen in neurochemischen Abläufen als Hauptursache für die Entstehung affektiver Erkrankungen gesehen und die Aminhypothese wurde formuliert (Schildkraut 1965, Coppen 1967).

Man sah die Ursache für Depression in einem Mangel an Serotonin und Noradrenalin, für Manie hingegen in einer Erhöhung dieser Amine. Seither durchgeführte Studien liefern zwar Hinweise für eine Dysfunktion im Serotonin- und Noradrenalinstoffwechsel, allerdings sind diese nicht ausreichend für ein schlüssiges neurochemisches Krankheitsmodell von bipolaren Störungen (Elhwuegi 2004).

d) Neuroendokrinologische Veränderungen

Eine Vielzahl neuroendokrinologischer Studien legen eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HHN-Achse) bei bipolaren Störungen nahe (Taylor et Mac Queen 2006, Knijff et al 2007, Mazzone et Mungo 2007, Ortiz-Dominguez 2007). Die Aktivierung dieser endokrinen Achse kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden unter anderem durch Mediatoren des Immunsystems, den **Zytokinen** (Schiepers et al 2005, Raison et al 2006). Insbesondere die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) werden als Stimulatoren der HHN-Achse verstanden (John et Buckingham 2003, Bauer et al 2014).

e) Immunologische Veränderungen

Neben der Aktivierung der HHN-Achse scheinen Zytokine Einfluss zu nehmen auf neurochemische Abläufe und die Regulation von monoaminergen Neurotransmittern wie Dopamin und Serotonin; diese können ihrerseits die Zytokinproduktion beeinflussen (Schiepers et al 2005, Knijff et al 2007, Ortiz-Dominguez 2007). Zudem scheinen Zytokine auf morphologische Strukturen des Gehirns wie beispielsweise den Hippocampus Einfluss zu nehmen (Baune et al 2012).

Zytokine scheinen demnach auf verschiedenen Ebenen eine Rolle zu spielen in der Pathophysiologie bipolarer Störungen (Kim et al 2007, O'Brien 2006, Ortiz-Dominguez 2007, Cunha et al 2008, Brietzke et al 2009, Goldstein et al 2009). Sie scheinen Teil eines komplexen Kreislaufes und Schaltstelle zwischen dem neurochemischen, endokrinologischen und immunologischen System zu sein.

Aus diesen Beobachtungen heraus wurde die **Zytokinhypothese** für affektive Störungen formuliert (Van den Ameele et al 2016). Hiernach führt die chronische Aktivierung von Makrophagen, Mikrogliazellen und T-Zellen zu einer überschüssiger Produktion von einzelnen Zytokinen, die zu den Symptomen affektiver Störungen führen.

2. Zytokine

2.1. Funktion von Zytokinen

Zytokine sind Proteine, die als Hormone des Immunsystems angesehen werden können, da ihre Eigenschaften denen der klassischen Hormone sehr ähnlich sind. (Kronfol und Remick 2000). Sie beeinflussen massgeblich die Intensität und Dauer der Immunreaktion und agieren auf zellulärer Ebene als Botenstoffe (Rothaug et al 2016). Sie werden von zahlreichen Zellen gebildet, vorwiegend von Makrophagen, T-Zellen, Natürlichen Killerzellen und Fibroblasten (Liu et al 2004).

In den letzten Jahren wurde ihnen auch in zunehmendem Maße eine Rolle als Botenstoffe zwischen Immun- und Nervenzellen zugeschrieben (Ortiz-Dominguez et al 2007, Rothaug et al 2016).

2.2. Wirkung und Einteilung

Zytokine werden in Kaskaden reguliert, in denen die Induktion von frühen Zytokinen die Produktion weiterer Zytokine auslöst (Rothwell 1996).

Zytokine zirkulieren im Blut und entfalten ihre Wirkung durch die Bindung an spezifische Rezeptoren. Diese existieren sowohl in fester als auch in löslicher Form. Die Bindung an den löslichen Rezeptor kann die biologische Aktivität des Zytokins herabsetzen oder erhöhen (Breunis et al 2003, Van den Ameele et al 2016).

Eine Einteilung der Zytokine hat sich in der Vergangenheit als schwierig erwiesen, da sie oft in mehr als einer Form existieren und das Produkt mehrerer Gene sind.

Eine mögliche Einteilung nach ihrer Wirkung ist:

1. Proinflammatorische Zytokine oder entzündungsfördernde Zytokine wie IL-1 β , IL-6, TNF- α : ihre Aufgabe ist die Elimination von pathogenen Erregern und die Rekrutierung von Entzündungszellen wie neutrophile Granulozyten und Monozyten an den Ort der Entzündung.

2. Antiinflammatorische Zytokine oder entzündungshemmende Zytokine wie die Interleukine -4 (IL-4), -10 (IL-10) und -13 (IL-13): sie dämpfen nach erfolgreicher Bekämpfung des Krankheitserregers die Immunantwort ein, vor allem über eine Hemmung von proinflammatorischen Zytokinen (Drexhage et al 2010).

Pro- und antiinflammatorische Zytokine befinden sich im gesunden Organismus im Gleichgewicht, dadurch wird die Elimination von Krankheitserregern gewährleistet und gleichzeitig eine überschießende Immunreaktion verhindert.

2.3. Zytokine im Gehirn

Zytokine werden größtenteils peripher gebildet und zirkulieren im Blut. Ihre Wirkung ist jedoch nicht auf das periphere System beschränkt; einige Zytokine scheinen als Botenstoffe zwischen Immun- und Nervenzellen Einfluss zu nehmen auf das zentrale Nervensystem und damit an der Regulation von Schlaf, Konzentration, Affektivität und neuronaler Homöostase beteiligt zu sein (Rothaug et al 2016). Periphere sezernierte Zytokine scheinen die Blut-Hirn-Schranke passieren zu können durch undichte Regionen wie die zircumventrikulären Organe und den aktiven Transport durch Carrier-Proteine (Soczynska et al 2009).

Einige andere Autoren hingegen gehen von einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke bei psychiatrischen Erkrankungen, unter anderem bei bipolaren Störungen, aus (Banks and Kastin 1997, John and Buckingham 2003, Kim et al 2007). Zytokine wie Interleukin-1 β - und- 6 werden auch im zentralen Nervensystem selbst, insbesondere von Astrozyten und Mikrogliazellen, gebildet (Knijff et al 2007, Bilbo et Schwarz 2009). Zytokinrezeptoren konnten vor allem in den Bereichen des Gehirns lokalisiert werden, die an kognitiven und affektiven Prozessen beteiligt sind (Soczynska et al 2009).

Sowohl zentral als auch peripher sezernierte Zytokine senden dem Gehirn also Signale und wirken damit als Neuromodulatoren, die Einfluss nehmen auf neurochemische, neuroendokrine und neuroimmune Prozesse und damit auch Veränderungen des Verhaltens und der Affektivität herbeiführen können (Rothwell 1996, Liu et al 2004, Knijff et al 2007, Van den Aemele et al 2016). Diese Mechanismen könnten Teil eines Regelkreises sein, der dem Körper dazu dient, physischen und psychischen Stress zu bewältigen und die Homöostase dabei aufrecht zu erhalten (Liu et al 2004).

Der Zusammenhang zwischen Zytokinen und zytokinassoziierter Gehirnaktivität kann wie folgt dargestellt werden:

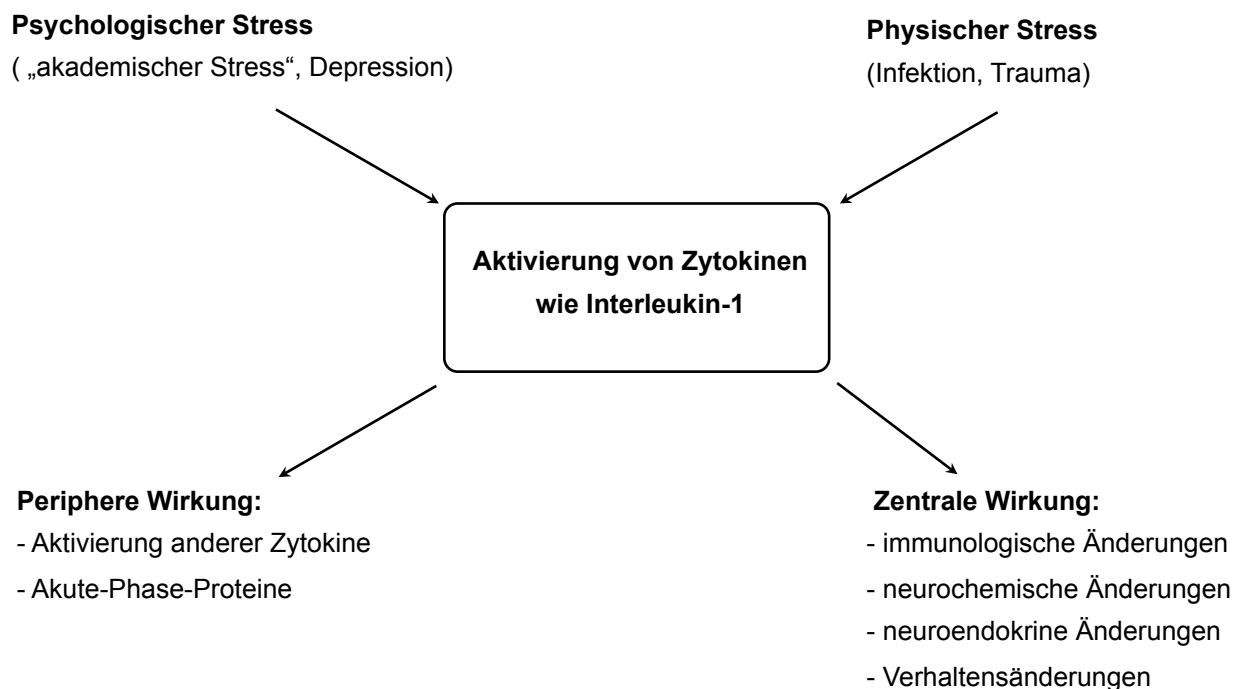


Abb. 1: Zusammenhang Zytokine und Gehirnaktivität

(Kronfol & Remick 2000)

3. Zytokine und psychiatrische Erkrankungen

Dass nicht nur physischer Stress wie Infektion oder Trauma, sondern auch psychischer Stress mit einer veränderten Immunreaktion assoziiert ist, konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden und legt eine mögliche Bedeutung von Zytokinen in der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen, insbesondere bei affektiven Störungen, nahe (Maes et al 1995, Maes et al 1997, Tsai et al 2001, Liu et al 2004, Nassar et al 2014, van den Aemeele et al 2016).

3.1. Schizophrenie

Bei schizophrenen Patienten beispielsweise zeigte sich eine Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , TNF- α , (Maes et al 2000) und IL-6 (Ganguli et al 1992), IL-8 (Maes et al 2002), von Interferon-gamma (IFN- γ) (Kirch et Wyatt 1991) und dem löslichen Rezeptor von Interleukin-2 (sIL-2R) (Maes et al 1995, Rapaport et al 1994, Hornberg et al 1995) sowie eine Verminderung des anti-inflammatorischen Interleukin-10 (IL-10) (Rothermund et al 2001).

3.2. Unipolare Depression

Es finden sich zahlreiche Studien zur Rolle des Immunsystems bei unipolarer Depression. Auch hier wurde eine erhöhte Konzentration der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-6, TNF- α (Maes 1997, Maes 1999, Rosenblatt et al 2013) gefunden.

In einer von Kim et al (2002) durchgeführten Studie zeigte sich eine signifikante Erhöhung von IL-12 bei unipolarer, nicht jedoch bei bipolarer Depression.

Auch Huang et al (2007) führten eine vergleichende Studie durch mit dem Ergebnis einer Konzentrationserhöhung von Akute-Phase-Proteinen wie CRP bei Patienten mit affektiven Störungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese waren in der Gruppe der bipolaren Patienten im Vergleich zur unipolaren noch deutlicher erhöht.

Hieraus wurde die Hypothese formuliert, dass inflammatorische Veränderungen bei der bipolaren Störungen noch ausgeprägter sein könnten als bei unipolarer.

3.3. Bipolar affektive Störungen

Es ist anzunehmen, dass immunologische Veränderungen, insbesondere Veränderungen in der Konzentration von Zytokinen auch eine Rolle spielen in der Pathophysiologie von bipolaren Störungen und sich möglicherweise vom immunologischen Bild der anderen psychiatrischen Krankheiten unterscheiden (Tsai et al 1997).

Zahlreiche Studien und Fallbeschreibungen weisen auf einen wechselseitigen Zusammenhang zwischen dem Immunsystem und bipolar affektiven Symptomen hin (Rosenblatt et al 2013). So können unter Langzeittherapie mit Interferonen, einer Gruppe proinflammatorischer Zytokine, psychiatrische Symptome wie Gedächtnis- und Konzentrationsschwierigkeiten, depressive Verstimmungen aber auch Ideenflucht und Hyperaktivität auftreten (Altingdad 2001, Asnis et al 2005).

Allerdings sind die bisherigen Studienergebnisse hierzu nicht einheitlich (Britzke et al 2008, Goldstein et al 2009) und werden noch immer kontrovers diskutiert (Kim et al 2007).

Weitgehende Übereinstimmung herrscht in der Annahme einer erhöhten Konzentration pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-6 bei bipolaren Patienten (O'Brien et al 2006, Kim et al 2007, Ortiz-Dominguez et al 2007, Cetin et al 2012).

Beide Zytokine sind Initiatoren und Regulatoren der proinflammatorischen Immunreaktion (Kronfol et Remick 2000, Eyre et al 2016).

IL-6 scheint nicht nur im Rahmen der Immunantwort und in der Pathogenese inflammatorischer Erkrankungen eine Rolle zu spielen sondern scheint auch massgeblich an der physiologischen Homöostase von Nervenzellen beteiligt zu sein und damit Einfluss zu nehmen beispielsweise auf den Schlaf-Wach-Rhythmus, auf die Konzentration und die Affektivität (Rothaug et al 2016). Es scheint dabei sowohl neuroprotektive Eigenschaften zu haben (Penkowa et al 1999) als auch zur Aktivierung von neurodegenerativen Prozessen zu führen (Campbell et al 1993).

IL-6 und andere proinflammatorische Zytokine wie TNF- α aktivieren weitere Zytokine und Akute-Phase-Proteine wie das C-reaktive Protein (CRP). Diese Parameter scheinen bei bipolar affektiven Störungen erhöht zu sein (Modabbernia et al 2013). Möglicherweise liegt der Wirkung von Psychopharmaka eine Hemmung dieser Immunparameter zugrunde (Eyre et al 2016).

Ein weiteres proinflammatorisches Zytokin ist das IL-1 β . Es ist beteiligt an der Aktivierung von Synapsen, der Differenzierung von Gliazellen und weiteren wichtigen Prozessen in der Entwicklung und neuronalen Homöostase des menschlichen Gehirns (Nawa and Takey 2006). Es wird in hohem Maße gebildet in Hirnzellen, die sich noch in der Entwicklung befinden, bei Erwachsenen ist es nur noch in sehr niedriger Konzentration nachzuweisen (Bilbo et Schwarz 2009). Es scheint ausserdem eine wichtige Rolle zu spielen im Rahmen von Lernprozessen und Erinnerung (Mc Afoose et Baune 2009) und Veränderungen der IL-1 β Konzentration mit kognitiven Einschränkungen einherzugehen (Meyers, 2000).

Proinflammatorische Zytokine stehen im gesunden Organismus im Gleichgewicht mit ihren Gegenspielern, den antiinflammatorischen Zytokinen. Bei Patienten mit affektiven Störungen scheint dieses Gleichgewicht gestört zu sein (Kim et al 2007). Bislang durchgeführte Studien weisen auf eine Erhöhung von pro- und eine Verminderung von antiinflammatorischen Zytokinen hin (Soczynska et al 2009). Das antiinflammatorische Interleukin-10 beispielsweise spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der humoralen Immunantwort und wirkt durch einen negativen Feedbackmechanismus auf die Aktivierung von Immunzellen (Drexhage et al 2010).

Zytokine sind im Serum oft nur in sehr niedriger Konzentration vorhanden, daher ist die Zytokinkonzentration oftmals anhand der Konzentration des löslichen Rezeptors besser messbar (Barbosa et al 2011). Ein löslicher Rezeptor, der in der Vergangenheit häufig im Zusammenhang mit bipolaren Störungen bestimmt wurde, ist der lösliche Rezeptor von IL-2 (sIL-2R).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013, die 18 Studien mit insgesamt 761 Patienten und 919 gesunden Probanden einschloss, zeigt eine signifikante Erhöhung von sIL-2R, TNF- α , seinem löslichen Rezeptor Typ 1 (sTNFR1) und IL-4 bei bipolaren Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Allerdings zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Konzentration von IL-6, IL-10, IL-1 β , IL-8 und IFN- γ (Munkholm et al 2013).

Eine weitere Metaanalyse, die mit 30 Studien 1351 Patienten und 1248 Gesunde einbezog, bestätigte eine Erhöhung von sIL-2R; TNF- α und sTNFR1 in der Gruppe der bipolaren Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. IL-1 β und IL-6 waren in der Patientengruppe ebenfalls erhöht, diese Ergebnisse erreichten jedoch keine

Signifikanz. Keine Erhöhung von IFN- γ und IL-8 in der Gruppe der Patienten im Vergleich mit der Gruppe der Gesunden (Modabbernia 2013).

Des Weiteren wurde versucht, zu differenzieren, ob es sich bei den veränderten Zytokinkonzentrationen um krankheitsbedingte („trait dependent“) oder phasenabhängige („state dependent“) Auffälligkeiten handeln könnte.

Auch diesbezüglich durchgeführte Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse (Rosenblatt et al 2013).

Es zeigt sich eine Erhöhung von TNF- α während depressiver (O’Brien et al 2006, Ortiz-Dominguez et al 2007) und manischer Episoden (O’Brien et al 2006, Kim et al 2007, Ortiz-Dominguez et al 2007, Kapczinski et al 2011) ohne Unterschiede zwischen den beiden affektiven Phasen (O’Brien et al 2006, Ortiz-Dominguez et al 2007). Ob sich die erhöhten Werte bei Rückgang der Symptome normalisieren (Kapczinski et al 2011, Kunz et al 2011, Guloksuz 2010, Barbosa et al 2012) oder weiter bestehen (Soczynska et al 2009) bleibt umstritten. Eine Studie von Britzke et al (2009) zeigt normwertige Konzentrationen von TNF- α in der depressiven, manischen und euthymen Patientengruppe.

Untersuchungen zeigen eine Erhöhung von IL-6 bei bipolaren Patienten sowohl während der Depression (Ortiz-Dominguez et al 2007) als auch der Manie (O’Brien et al 2006, Kim et al 2007, Hope et al 2011).

Weitere Studien, die die phasenspezifische Unterschiede von IL-6 untersuchten, liefern ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse: während IL-6 einerseits als Biomarker für die Manie verstanden wird (O’Brien et al 2006) und sogar eine direkte Korrelation mit dem YMRS beschrieben wurde (Britzke et al 2009), zeigte sich andererseits eine Erhöhung von IL-6 auch in Remission (Hope et al 2011) oder sogar in der depressiven, nicht jedoch der manischen Episode (Ortiz-Dominguez et al 2007, Maes et al 1995). Eine abnorme Erhöhung in Remission konnte von Kunz et al (2011) und Guloksuz et al (2010) nicht bestätigt werden. Eine weitere Studie zeigte keine phasenspezifischen Veränderungen von IL-6 (Kapczinski et al 2011).

Dies stimmt überein mit einer Metaanalyse zum Vergleich der affektiven Stadien mit 13 Studien und einer Gruppe von insgesamt 556 Patienten und einer Kontrollgruppe von 767. Hier zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Konzentration von TNF- α , sTNFR1 bei manischen Patienten im Vergleich zu euthymen Patienten und keine signifikante Veränderung von IL-6 und anderen Zytokinen (Munkholm et al 2012).

4. Zielsetzung und Fragestellung

Der Hypothese einer veränderten Immunantwort, insbesondere einer Veränderung in der Sekretion und Aktivität von Zytokinen, ihren löslichen Rezeptoren und anderen Immunmarkern, bei psychischen Erkrankungen, kam in den letzten Jahren eine wachsende Bedeutung zu (Britzke et al 2008, Cunha et al 2008, Barbosa et al 2014).

Auch bei Patienten mit bipolaren Störungen scheint es immunologische Veränderungen zu geben.

Zahlreiche Studien liefern Belege für diesen Zusammenhang, allerdings sind die Ergebnisse uneinheitlich, teilweise sogar widersprüchlich. Vieles deutet auf eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine hin. Dieser Zusammenhang sollte Gegenstand unserer Studie sein und folgendermaßen untersucht werden:

1. Durch einen Querschnittsvergleich der Zytokinkonzentration bei bipolaren Patienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe sollten krankheitsbedingte Veränderungen („trait-dependent“) gemessen werden.
2. Durch einen Längsschnittvergleich sollten in derselben Patientengruppe mögliche Unterschiede zwischen den affektiven Phasen („state-dependent), sowie intra-individuelle Verläufe erfasst werden.

Eine solche Längsschnittbeobachtung wurde nach unserem Wissen bislang erst in zwei weiteren Studie durchgeführt.

Durch eine ausgiebige Anamnese der Patienten während der psychiatrischen Behandlung und anschließend durchgeführten Befragungen lagen uns zahlreiche Daten zur psychiatrischen und somatischen Krankengeschichte sowie zur medikamentösen Behandlung vor. Mit Einbeziehung einer Vielzahl dieser klinischen Variablen konnten wir diese kontrollieren und als Störvariablen ausschalten.

Als Parameter für die Messung der Immunreaktion wurden die proinflammatorischen Zytokine **IL-1 β** , **IL-6** und **TNF- α** bestimmt, das antiinflammatorische Zytokin **IL-10**, der lösliche Zytokinrezeptoren von IL-2 (**sIL-2R**) bestimmt, sowie C-Reaktives Protein (**CRP**) und **IL-8** als allgemein inflammatorischer Marker.

Folgende Hypothesen sollten in dieser Studie überprüft werden:

1. Proinflammatorischen Zytokine (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8) sowie CRP und sII-2R sind bei Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöht („trait“-abhängig).
2. Innerhalb der Patientengruppe sind proinflammatorische Zytokine in der manischen Phase stärker erhöht als in der Depression und in der Depression wiederum stärker erhöht als in der euthymen Phase („state“-abhängig).
3. Interleukin-6 korreliert als „Biomarker der Manie“ mit dem Schweregrad der Psychopathologie.
4. Bei euthymen bipolaren Patienten haben klinische Längsschnittcharakteristika wie Rapid Cycling, Suizidversuche, Dauer der Erkrankung oder psychotische Symptome in der Vorgeschichte keinen Einfluss auf die Zytokinkonzentration.

II. Methode

Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission der Charité genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die Studienteilnehmer wurden durch einen Studienarzt mündlich über Ziel und Inhalt sowie mögliche Risiken der Studie aufgeklärt und erklärten sich schriftlich mit der Studienteilnahme einverstanden.

Die Teilnehmer waren zum Messzeitpunkt mindestens 18 Jahre alt.

1. Studienpopulation

1.1. Patientengruppe

Die Rekrutierung der insgesamt 53 Patienten erfolgte von Juni 2007 bis September 2009 in der Spezialsprechstunde für bipolare Störungen in der psychiatrischen Poliklinik der Charité, Campus-Mitte.

Der Studieneinschluss erfolgte im Rahmen der regulären Sprechstunde, nachdem die Diagnose in den meisten Fällen bereits vor Studienbeginn gestellt worden war. Eine Bestätigung der Diagnose erfolgte zu Studienbeginn durch eine ausführliche Anamnese unter Zuhilfenahme eines standardisierten Strukturierten Klinischen Interviews (SCID-I, DSM-IV) für Achse-I Störungen (First et al 1998).

Die eingeschlossenen Patienten erfüllten damit die ICD-10 (1992) und DSM-IV-Kriterien (DSM-IV 2000) für eine bipolar affektive Störung.

Bei den meisten Patienten lag bereits zu Studienbeginn eine Vielzahl klinischer Daten vor. Bei den übrigen erfolgte eine detaillierte Erhebung der psychiatrischen und somatischen Krankengeschichte und der aktuellen Medikation.

Die Patienten erhielten über die Dauer der Studie weiter die vorbestehende psychopharmakologische und gegebenenfalls psychotherapeutische Therapie.

a) Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden manische, depressive und euthyme Patienten mit der Diagnose einer Bipolar I- oder Bipolar II Störung.

Ausschlusskriterien waren wie folgt definiert:

- Anzeichen einer akuten oder chronischen Infektion
- Bekannte Autoimmunerkrankungen
- schwere Allergien
- maligne Erkrankungen
- Einnahme immunsuppressiver Medikamente
- komorbide Achse-1 Störungen
- Schwangerschaft

b) Untersuchungsablauf

Die Befragung und die Blutentnahme der Patienten erfolgte jeweils nach den regulären psychiatrischen Terminen in der Sprechstunde. Die Patienten wurden in einem Gespräch nach aktuellen psychischen und physischen Symptomen gefragt. Bei Hinweis auf eine Infektion, neu aufgetretene Autoimmunerkrankung oder dem zwischenzeitlichen Beginn einer immunsuppressiven Therapie wurde die Untersuchung abgebrochen.

c) Klinische Untersuchungsinstrumente

Zur standardisierten Befunderhebung des aktuellen Stimmungsbildes wurden Fremdratings herangezogen. Die Beurteilung der Schwere der Manie erfolgte mit der Young-Mania-Rating-Scale (YMRS, Young et al 1978). Sie umfasst elf Fremdbeurteilungsskizzen von typisch manischen Symptomen (Mühlbacher 2009).

Eine allgemein anerkannte Skala zur Quantifizierung speziell bei bipolar depressiver Symptomatik existiert nicht. Es wurden daher die Hamilton-Rating-Scale-for-Depression (HAMD, Hamilton 1967) verwendet. Sie umfasst 17 Items.

Zudem wurden depressive Veränderungen mit der Montgomery-Asperg-Depression - Rating-Scale (MADRS, Montgomery und Asperg, 1979) erfasst.

Die Punktwerte auf den einzelnen Skalen sowie der genaue Messzeitpunkt wurden dokumentiert.

Es erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Gruppen anhand folgender Kriterien:

1. euthyme Gruppe: HAMD, MADRS und YMRS < 8 für mindestens 4 Wochen
2. manische Gruppe YMRS > 12
3. depressive Gruppe HAMD >10, MADRS > 10

1.2. Kontrollgruppe

Die Rekrutierung der in Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe erfolgte in der Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Charité, Campus Mitte.

Die Probanden waren körperlich gesund und nahmen keine Medikamente ein.

Mithilfe des SCID-I für Gesunde wurde das Vorhandensein psychiatrischer Achse-1-Störungen, sowie eine positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen.

Durch einen zuvor entworfenen Fragebogen wurden auch hier die Kriterien zum Studienausschluss abgefragt, diese entsprachen im Wesentlichen denen der Patientengruppe.

2. Probenentnahme

Um zirkadiane Rhythmen weitgehend zu kontrollieren erfolgte die Blutentnahme in beiden Studiengruppen am Vormittag zwischen 8 und 10 Uhr.

Durch venöse Punktion wurden jedem Probanden 2x 5ml Blut entnommen und in zwei von Antikoagulantien freien Serumröhrchen (Becton and Dickenson) aufgefangen.

Direkt im Anschluss erfolgte die Zentrifugation der zwei Proben mit 3000g und einer Geschwindigkeit von 3000 Umdrehungen pro Minute über eine Dauer von 4 Minuten.

Nach Abpipettieren des Serums in ein koagulantienfreies Studienröhrchen wurden die Proben tiefgefroren bei einer Temperatur von -86°C bis zur Messung der zirkulierenden Konzentration von IL-1 β , IL-6, TNF- α IL-8, IL-10, sIL-2R und CRP.

3. Zytokinmessung durch

Enzyme-linked-immunosorbent assay (ELISA)

Die Proben blieben bis zum Messzeitpunkt tiefgekühlt.

Die Messung der Zytokine erfolgte in der Klinik für Immunologie der Charité, Mitte.

In einem Messdurchgang konnten jeweils drei Zytokine in 20 Serumproben bestimmt werden. Diese wurden bei Raumtemperatur aufgetaut und anschließend gründlich durchmischt. Daraufhin wurde die entsprechende Serummenge (100 ul Serum für IL-10, TNF-a, IL-6, 75 ul Serum für IL-1 β , 50ul für s-IL2R und IL-8, 10 ul für CRP + Totraumvolumen) in das Probenröhrchen, das sogenannte „Sample Cup“ pipettiert. CRP musste mit Pufferlösung aufpipettiert werden im Verhältnis 1:101.

Das „Sample Cup“ wurde mit einer Nummer versehen, um anschließend eine Zuordnung zum Patienten zu ermöglichen.

„Sample Cup“ und die zytokinspezifische Testeinheiten wurden direkt hintereinander in das Rondell des Messgeräts, des Immulite [®] - Systems (Siemens Healthcare Diagnostic) gestellt. Die weiteren Messvorgänge erfolgten im geschlossenen System.

Im Immulite [®] - Systems können über enzymmarkierte Chemilumineszenz-Assays unter anderem Zytokinkonzentrationen quantitativ und mit grosser Sensibilität in einem hohen Messbereich gemessen werden.

Die Messung erfolgt nach dem Prinzip des sogenannten Sandwich Elisas. Dabei werden zwei Antikörper verwendet, die beide spezifisch an unterschiedlichen Stellen an das Antigen binden. Der erste Antikörper („coating AK“) ist gebunden an eine feste Platte. Nach Hinzufügen der Probe mit dem nachzuweisenden Antigen erfolgt die Inkubation. Währenddessen bilden sich Antigen-Antikörper-Komplexe. Nach Ablauf der Inkubationszeit erfolgen mehrere Waschungen, um die ungebundenen Bestandteile zu entfernen. Daraufhin wird der zweite spezifische Antikörper („detection AK“) an dessen Ende ein Enzym gebunden ist, hinzugegeben. Auch dieser Antikörper bindet an das Antigen, und es entsteht somit ein enzymmarkierter Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Das Antigen ist dabei eingeklemmt zwischen den beiden Antikörpern wie in einem Sandwich (daher die Bezeichnung).

Durch erneutes Waschen werden überflüssige Antikörper entfernt. Danach kann das Antigen detektiert und quantifiziert werden.

Dies geschieht über das Hinzugeben eines zum Enzym passenden Substrates. In einer vom Enzym katalysierten Reaktion wird das Substrat zum Reaktionsprodukt. Dieses kann nachgewiesen werden durch Farbumschlag, Fluoreszenz oder wie beim Immulite® - System über Chemilumineszenz.

Die Chemilumineszenz ist ein Prozess, bei dem durch die chemische Reaktion in der das Substrat zum Reaktionsprodukt wird, durch eine elektromagnetische Strahlung im Bereich des messbaren Lichts freigesetzt wird.

*Im Immulite® - System ist der monoklonale zytokinspezifische „coating Antikörper“ (von der Maus) in der jeweiligen Testeinheit gebunden an eine Polystyrolkugel.

In der Testeinheit erfolgen die weiteren Schritte: nach der Inkubation bei 37°C - die Dauer variiert je nach Zytokin zwischen 1 x 30 Minuten (IL-8, CRP, sIL-2R), 2 x 30 Minuten (IL-6, IL-10) und 1 x 60 Minuten (IL-1β, TNF-α) - erfolgen die Waschschrte und das Hinzufügen des „detecting Antikörpers“ (gewonnen vom Hasen (IL-8, TNF-α, IL-1β), vom Kaninchen (sIL-2R, CRP) vom Schaf (IL-6) und von der Maus (IL-10)), an den das Enzym, die alkalische Phosphatase (Rind) gebunden ist. Als Substrat wird Adamanthyldioethanphosphat (AMPPD) verwendet.

Dieses setzt beim Zerfall ein Photon frei, bei diesem Vorgang wird Energie frei in Form von Licht.

Das Immulite-Prinzip ist in Abb. 2 dargestellt

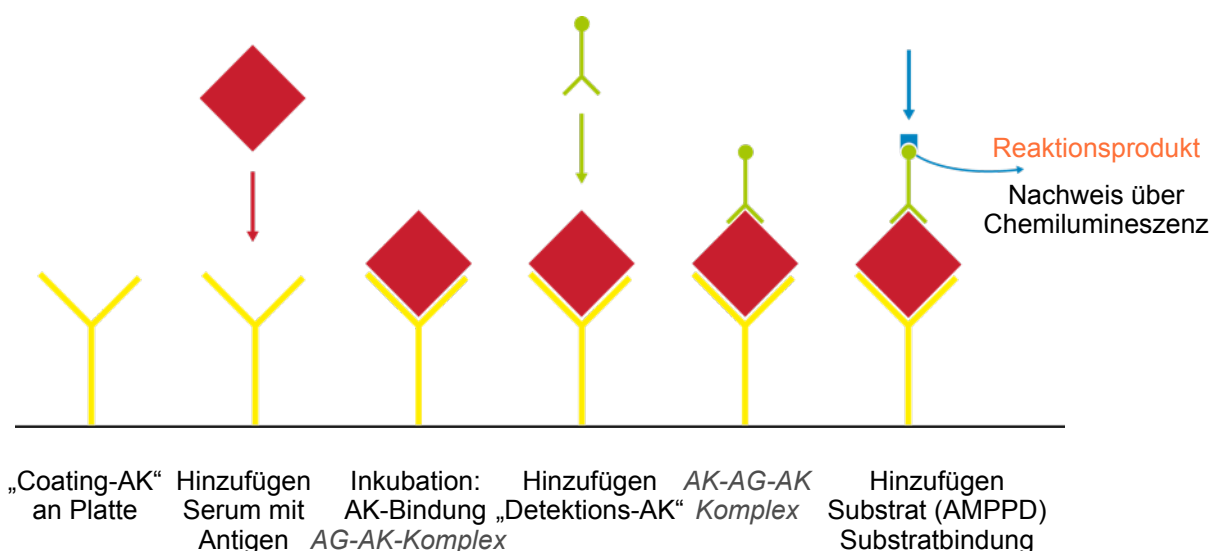


Abb. 2: Immulite

(J.Kling)

Es erfolgte ein Ausdruck der gemessenen Zytokinkonzentrationen.
Die Konzentration wurde in pg/ml angegeben.

Als Referenzwerte dienen die folgenden für das Immulite ® - System ermittelten
Normwerte des Institutes für Immunologie der Charité, Mitte:

IL-1 β :	< 5 pg/ml
IL-6:	< 5 pg/ml
TNF- α :	< 10 pg/ml
IL-8:	< 62 pg/ml
IL-10:	< 5 pg/ml
sIL-2R:	< 1000 IU/ml
CRP:	< 3pg/ml

4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 20).

Zur Beschreibung der Stichprobe wurden folgende statistische Verfahren angewandt: das mittlere Alter der Patienten und der Kontrollgruppe wurde durch den arithmetischen Mittelwert +/- Standardabweichung beschrieben.

Die Darstellung des Geschlechteranteils, der ethnischen Herkunft, Schulbildung, Familienanamnese, sowie klinischer Charakteristika wie Diagnose (Bipolar- I oder- II), Rapid Cycling, Suizidendenzen, psychotische Symptome, psychiatrische und somatische Komorbiditäten sowie Medikamente und Medikamentenkombinationen erfolgte über Häufigkeitsverteilungen.

Aufgrund der Tatsache, dass die gemessenen Zytokinkonzentrationen nicht normalverteilt waren, wurden nicht parametrische Tests eingesetzt (Mann-Whitney-U- und Kruskal-Wallis-Test) um die Mediane der Zytokinkonzentration in der Patienten- mit der Kontrollgruppe zu vergleichen und zum Vergleich der euthymen, depressiven und manischen Patientensubgruppe.

Um einen Einfluss klinischer Variablen wie Rapid Cycling, Suizidversuche und psychotische Symptome auf den Immunstatus auszuschließen, wurden ebenfalls nonparametrische Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test) angewendet.

Die Abweichung der Zytokinkonzentrationen vom Normbereich bei Patienten und Kontrollgruppe wurden anhand einer Häufigkeitstabelle erfasst.

Die angenommene Korrelation zwischen proinflammatorischen Zytokinen und dem YMRS wurde unter Zuhilfenahme einer Regressionsanalyse nach Spearman geprüft.

Statistische Signifikanz wurde angenommen für einen p-Wert < 0,05.

III. Ergebnisse

1. Stichprobe:

klinische und demographische Charakteristika

Insgesamt wurden 53 Patienten mit der Diagnose einer bipolaren Störung und 20 gesunde Probanden im Zeitraum Juni 2007 bis September 2009 in die Studie eingeschlossen.

1.1. Patientengruppe

Alter und Geschlecht: Die Patientengruppe setzte sich zusammen aus 37 weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 43,67 Jahren (SD 13,69) und 16 männlichen mit einem Durchschnittsalter von 47,68 Jahren (SD 13,39).

Damit ergibt sich ein Durchschnitt von 44,88 Lebensjahren (SD 14,50) in der Patientengruppe.

Bipolar I und Bipolar II Störung: In der Gruppe der bipolaren Patienten wurde bei 30 (56,6%) eine Bipolar-1-, bei 23 (43,4%) eine Bipolar-2-Störung diagnostiziert.

Affektive Episoden:

Um phasenspezifische Unterschiede erkennen zu können, wurden die 53 Patienten bei jedem Termin gescreent, damit sie in verschiedenen affektiven Stimmungen in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Durch die Messung derselben Patientengruppe während der einzelnen affektiven Episoden (manisch, depressive, euthym) ergab sich eine Gesamtprobenanzahl von 70. Die Untergruppe, gemessen in der depressiven Episode, umfasste dabei 21, die manische 10 und die euthyme 39 Probanden.

In der Gruppe der Depressiven ergab sich ein Mittelwert von 20,19 Punkten (SD 8,70) auf der Hamilton-, 23,25 (SD 8,70), auf der Montgomery- und 1,06 (SD 1,70) auf der Young Mania Rating Skala (YMRS). In der manischen Untergruppe lag der Mittelwert der Punkte auf der YMRS bei 17,67 (SD 5,30) der HAMD bei 3,44 (SD 3,10) und der MADRS bei 4,67 Punkten (SD 3,90).

Familienanamnese

33 Patienten hatten eine positive Familienanamnese für affektive Störungen.

Ersterkrankungsalter und Dauer der Erkrankung

Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 23,32 Jahren (SD 9,40) daraus ergibt sich eine mittlere Erkrankungsdauer von 21,57 Jahren (SD 11,80) .

Komorbidität

Einundvierzig Patienten (77,4%) litten an keiner psychiatrischen Begleitstörung.

Bei 12 Patienten wurde eine psychiatrische Komorbidität diagnostiziert: Persönlichkeitsstörung bei fünf (9,4%), Substanzmißbrauch bei weiteren fünf Patienten (9,4%), davon Alkoholmissbrauch bei drei (5,6%) und Cannabismissbrauch bei zwei (3,8%) Patienten. Zwei weitere (3,8%) litten unter einer komorbiden Panikstörung.

Suizidversuche, Psychotische Symptome und Rapid Cycling

Fünf der eingeschlossenen Probanden (9,4%) hatten im Verlauf ihrer Erkrankung zwei oder mehr Suizidversuche unternommen, neun (17%) einen und 39 (73,9%) gaben zwar Lebensüberdrussgedanken oder Selbsttötungsabsichten an, hatten jedoch noch keinen Versuch unternommen, sich das Leben zu nehmen.

Bei 9 Patienten (17%) lag ein Rapid Cycling vor und bei 12 Patienten (22,6%) waren im Verlauf der Erkrankung psychotische Symptome aufgetreten.

1.2. Kontrollgruppe

Die in Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft gematchte Kontrollgruppe mit einer Anzahl von 20 gesunden Probanden umfasste 13 Frauen mit einem mittleren Alter von 45,61 (SD 11,50) und 7 Männer mit einem Durchschnittsalter von 46,86 (SD 18,50).

Das durchschnittliche Alter lag in der Kontrollgruppe damit bei 46,05 Jahren (SD 13,90).

Die demographischen und klinischen Variablen sind in Tab. 1 dargestellt.

		Bipolare Patienten	Kontrollgruppe
Gruppengröße		53	20
Geschlecht	männlich	16	7
	weiblich	37	13
Alter (Jahre)		44,88 (SD 14,40)	46,05 (SD 13,9)
Herkunft	Kaukasier	52	20
	Andere	1	
Raucher	Ja	20	
	Nein	33	
Schulbildung	Hauptschule	4	
	Realschule	16	
	Abitur	33	
Diagnose	BD I	30	
	BD II	23	
Stimmung	Euthym (eu)	38	
	Depressiv (de)	21	
	Manisch (ma)	10	
Psychopathologische Scores			
	HAMD de	20,19 (SD 8,20)	
	MADRS de	23,50 (SD 8,70)	
	YMRS de	1,06 (SD 1,60)	
	HAMD ma	3,44 (SD 3,00)	
	MADRS ma	4,66 (SD 3,90)	
	YMRS ma	17,67 (SD 5,30)	

		Bipolare Patienten	Kontrollgruppe
Familienanamnese	Positiv	33	
	Negativ	20	
Alter Ersterkrankung (Jahre)		23,32 (SD 9,40)	
Dauer Erkrankung (Jahre)		21,57 (SD 11,80)	
Psychiatrische Komorbidität			
Ja		12	
Nein		41	
Rapid Cycling			
Ja		9	
Nein		44	
Psychose			
Ja		12	
Nein		41	
Suizidversuche			
Keine		39	
Einen		9	
Zwei oder mehr		5	

Tab. 1: Klinische und demographische Charakteristika der Studienpopulation

1.3. Medikamentöse Therapie

Die Patienten blieben während der gesamten Studiendauer weiter unter medikamentöser Therapie. Eine Patientin nahm zum Messzeitpunkt keine Medikamente ein.

44 (83%) Patienten wurden mit Stimmungsstabilisatoren therapiert, davon 25 (47,2%) mit Lithium, 12 (22,6%) mit Valproat, vier (7,5%) mit Lamotrigin und drei (5,7%) mit Carbamazepin. Vier Patienten (7,5%) wurden mit einem atypischen Neuroleptikum (Quetiapin) therapiert und zwei (3,8%) mit einem Antidepressivum (Bupropion und Tranylcpromin).

Die Häufigkeitsverteilung der medikamentösen Therapie findet sich in nachfolgender Abbildung, bezogen auf die Patientenanzahl:

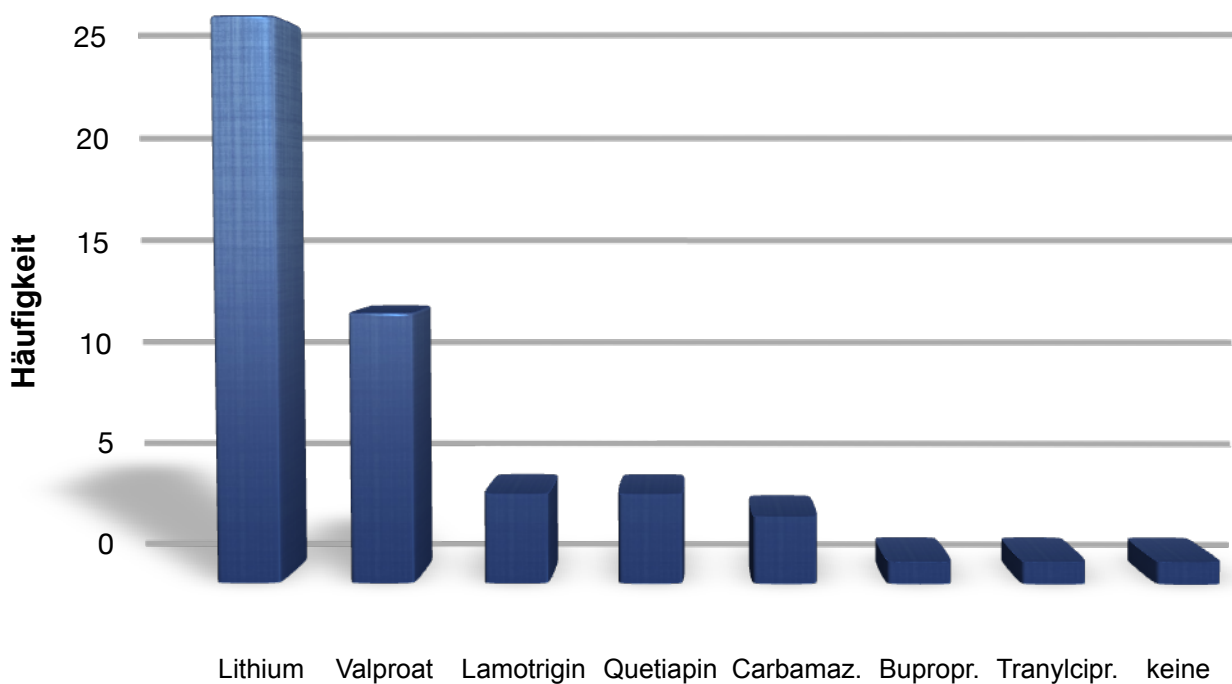


Abb. 3: Psychiatrische Medikation 1

Bei 23 Patienten (43,4%) wurden die oben genannten Psychopharmaka als Monotherapie eingesetzt. 29 (54,7%) nahmen ein zweites Präparat ein. Als Zweitmedikation wurde bei insgesamt 14 Patienten (48,3%) ein Medikament aus der Gruppe der Antidepressiva gewählt, bei neun (31%) Quetiapin oder ein anderes atypisches Neuroleptikum und bei fünf Patienten (17,2%) kam Lamotrigin als Kombinationspräparat zur Anwendung.

Es ergaben sich damit folgende Medikamentenkombinationen:

12 der Patienten (52,2%) mit zwei Medikamenten nahmen eine Kombination aus einem Stimmungsstabilisator und einem Antidepressivum ein, neun (39,1%) einen Stimmungsstabilisator und ein atypisches Neuroleptikum, sechs (26,1%) zwei Stimmungsstabilisatoren und zwei (8,7%) wurden behandelt mit Quetiapin und einem Antidepressivum.

Die Häufigkeitsverteilung der Medikamentenkombinationen bezogen auf die Anzahl der Patienten sind in Abb. 4 dargestellt:

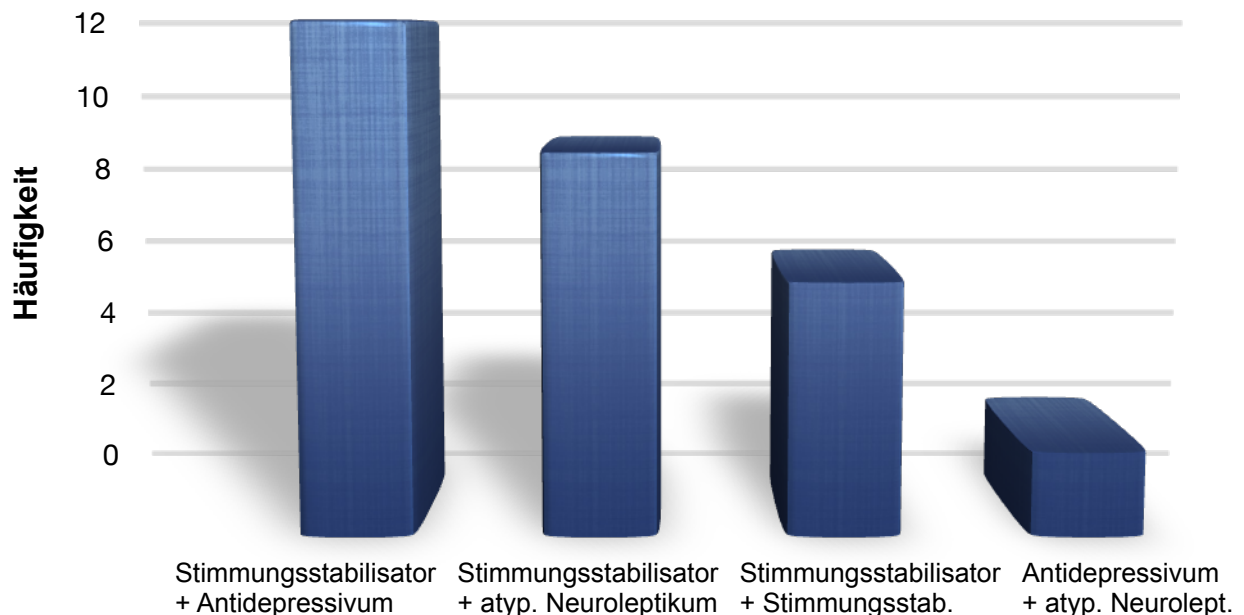


Abb. 4: Kombination psychiatrischer Medikationen

2. Messergebnisse

IL-1 β war stets unterhalb des messbaren Bereiches und ging daher nicht in die Berechnungen mit ein.

Die Konzentrationen der übrigen Immunparameter waren nicht normalverteilt.

Die Häufigkeitsverteilungen von **IL-6**, **TNF- α** , **IL-10**, **IL-8**, **sIL-2R** und **CRP** sind in den Abbildungen 5- 10 dargestellt .

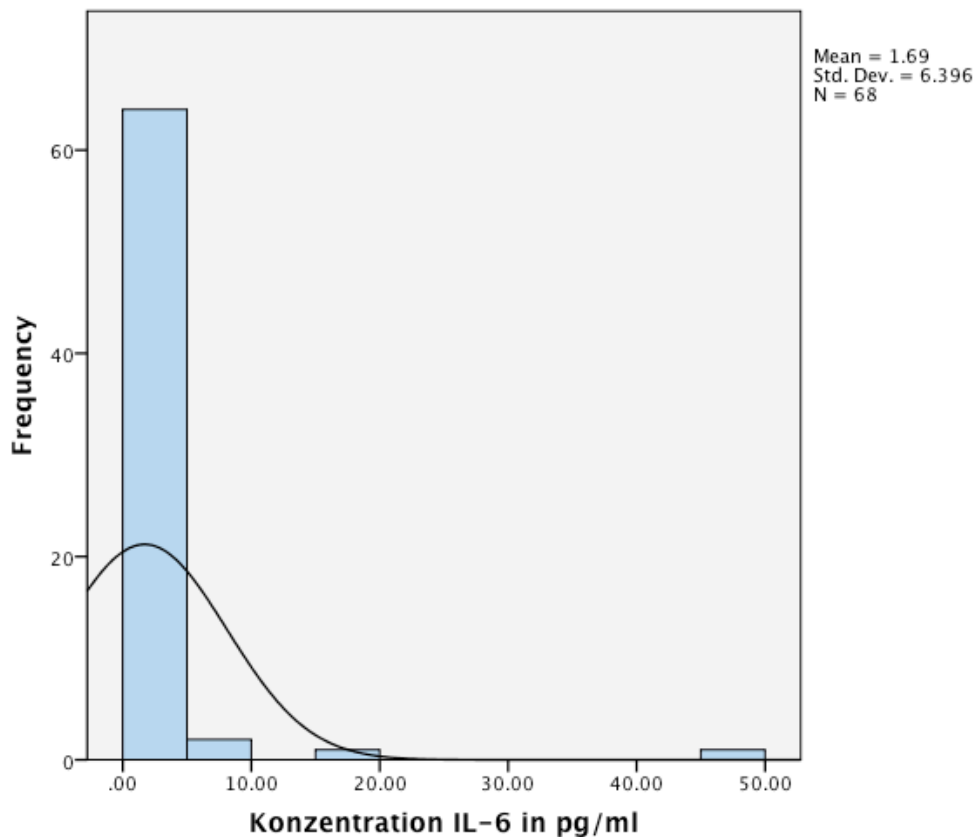


Abb. 5 Häufigkeitsverteilung der IL-6 Konzentration

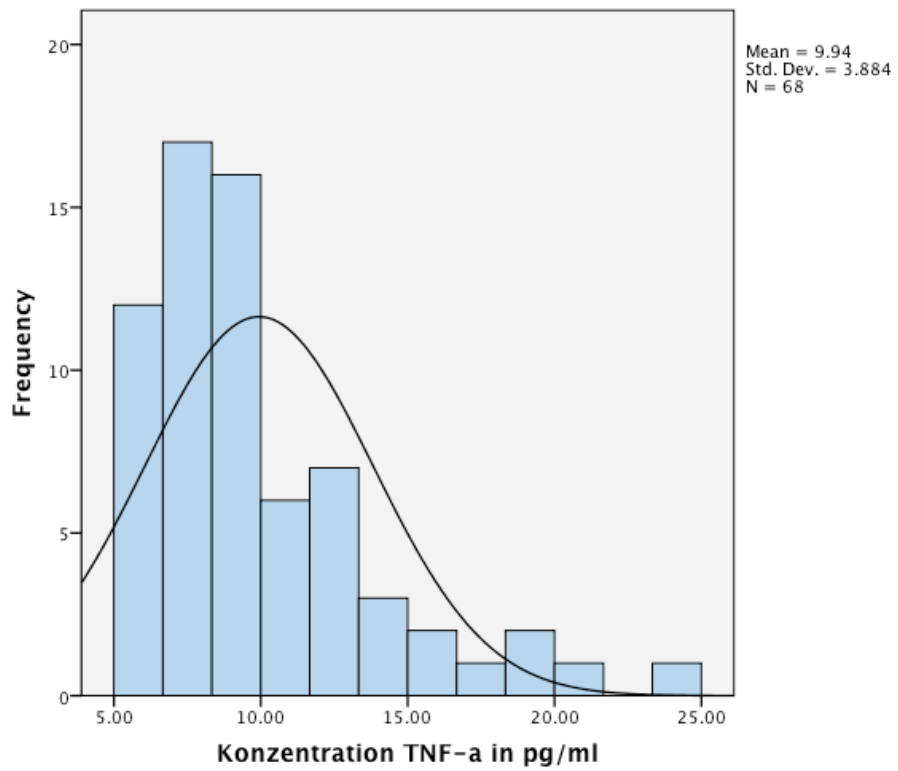


Abb. 6 Häufigkeitsverteilung der Konzentration von TNF-alpha

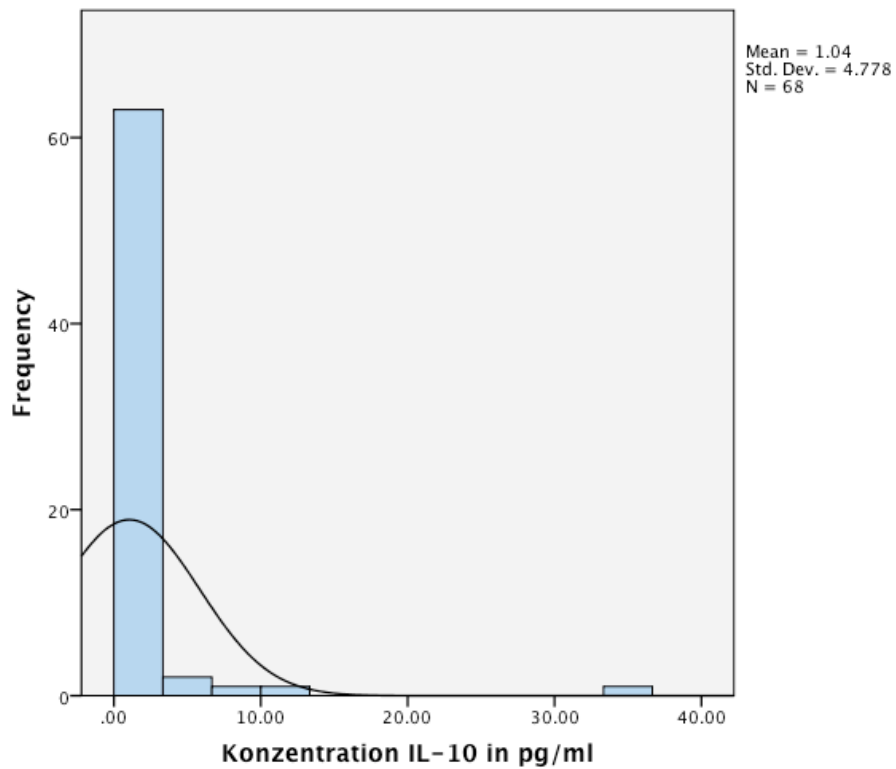


Abb. 7 Häufigkeitsverteilung der Konzentration von IL-10

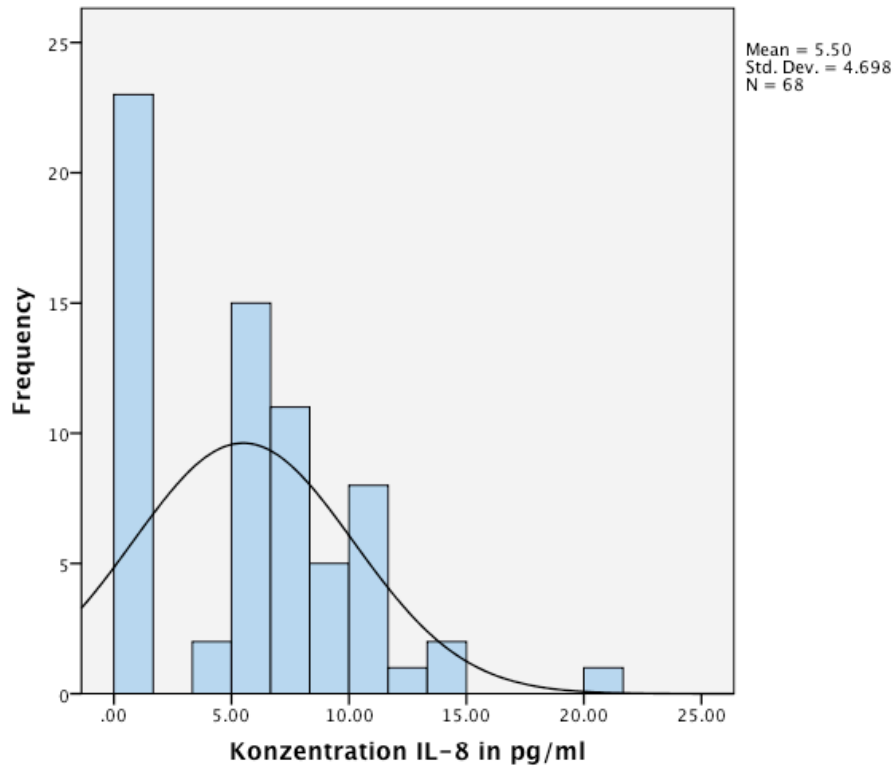


Abb. 8 Häufigkeitsverteilung IL-8

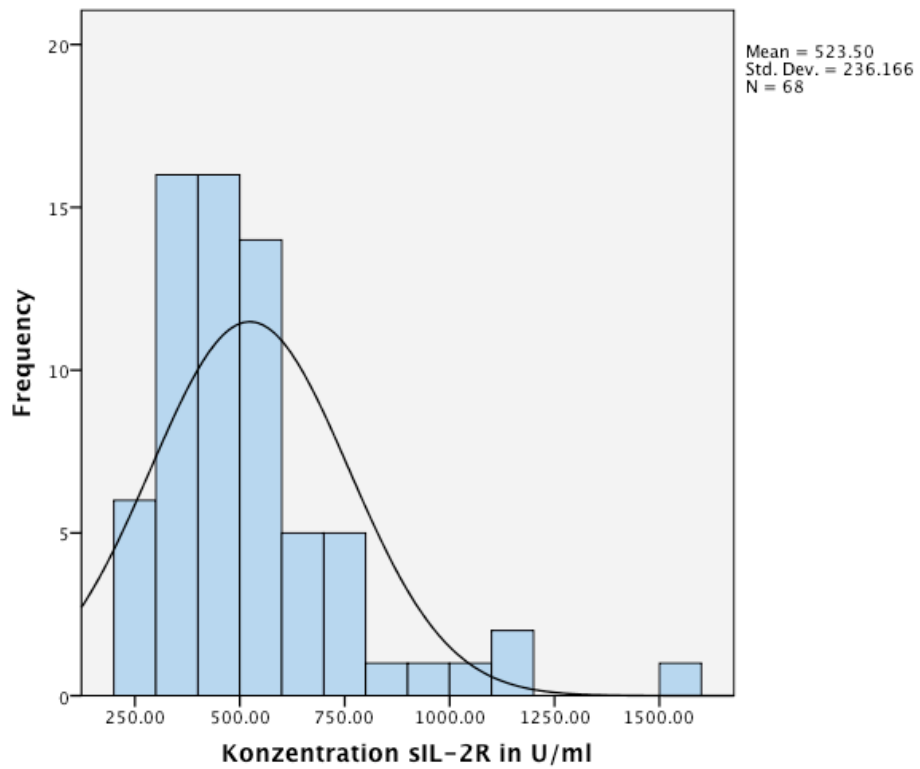


Abb. 9 Häufigkeitsverteilung der Konzentration von sIL-2R

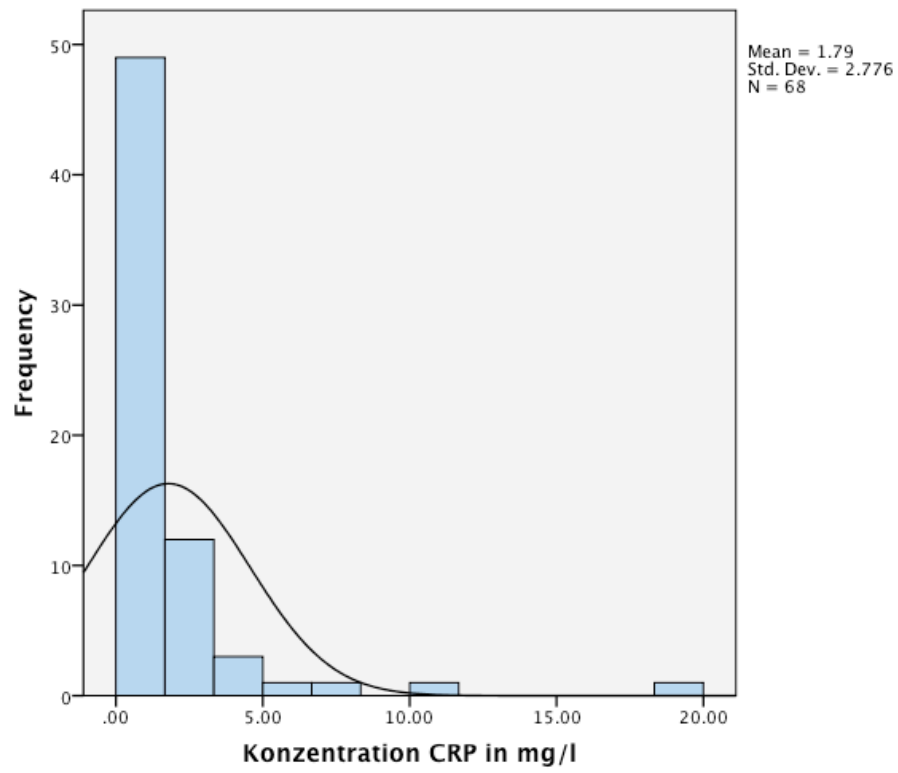


Abb. 10 Häufigkeitsverteilung der Konzentration von CRP

2.1. Konzentration immunologischer Parameter bei bipolaren Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe

a) Proinflammatorische Zytokine

IL-1 β : Lag in unserer Messung bei nahezu allen Probanden unterhalb der Nachweisgrenze (n.m), die Ergebnisse konnten daher nicht verwertet werden.

IL-6: Es zeigten sich keine Unterschiede ($p=0,77$) der IL-6 Konzentration zwischen den Gruppen mit einem Median von 0,00 pg/ml (Interquartile Range (IQR) bei 2,00) in der Patienten- und von 0,00 pg/ml in der Kontrollgruppe.

TNF- α : Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,79$) zwischen den Patienten (Median von TNF- α 8,70 pg/ml; IQR 4,00) und den gesunden Probanden (Median TNF- α 9,30 pg/ml; IQR 3,47).

Zusammenfassend konnten keine signifikanten Veränderungen proinflammatorischer Zytokine bei Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden.

b) Antiinflammatorische Zytokine, Chemokine, sIL-2R und CRP

IL-10: Bei einem gemessenen Median von 0,00 pg/ml der IL-10 Konzentration in der Gruppe der Patienten (IQR 0,00) und in der Kontrollgruppe (IQR 0,00) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,89$).

IL-8: Median der IL-8 Konzentration der Patienten bei 6,20 pg/ml (IQR 8,90), bei den Gesunden 6,45 pg/ml (IQR 7,48). Ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($p=0,71$).

sIL-2R: Auch für den löslichen IL-2-Rezeptor zeigt sich keine signifikante Erhöhung ($p=0,20$) in der Patientengruppe mit einem Median von 470,00 IU/ml (IQR 195,25) und von 405,00 IU/ml (IQR 258,75) in der Kontrollgruppe.

CRP: Der Median der CRP-Konzentration lag in der Patientengruppe bei 0,80 pg/ml (IQR 1,54), in der Kontrollgruppe bei 1,4 pg/ml (IQR 2,53).

Keine Signifikanz der Differenz ($p=0,20$).

Zusammenfassend zeigten auch die übrigen immunologischen Parameter keine signifikanten Unterschiede in der Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst und in den Abbildungen 11-16 als Box Plots graphisch dargestellt, die Mediane sind als horizontale Linie gekennzeichnet.

	Gruppe	Anzahl	Median	IQR	MW (SD)	p
IL-1β in pg/ml	Kontrollgruppe	20	n.m. (-)	n.m. (-)	n.m. (-)	-
	Patienten	53	n.m. (-)	n.m. (-)	n.m. (-)	-
IL-6 in pg/ml	Kontrollgruppe	20	0,00	0,00	0,43 (0,90)	0,77
	Patienten	53	0,00	2,00	1,69 (6,40)	
TNF-α in pg/ml	Kontrollgruppe	20	9,30	3,47	10,43 (4,50)	0,79
	Patienten	53	8,70	4,00	9,84 (3,85)	
IL-10 in pg/ml	Kontrollgruppe	20	0,00	0,00	0,92 (4,11)	0,91
	Patienten	53	0,00	0,00	1,02 (4,78)	
IL-8 in pg/ml	Kontrollgruppe	20	6,45	7,48	6,11 (4,51)	0,71
	Patienten	53	6,20	8,90	5,67 (4,71)	
sIL-2R in IU/ml	Kontrollgruppe	20	405,00	258,75	442,05 (222,20)	0,20
	Patienten	53	470,00	195,25	519,85 (236,00)	
CRP in pg/ml	Kontrollgruppe	20	1,40	2,53	2,94 (4,19)	0,20
	Patienten	53	0,80	1,54	1,77 (2,70)	

Tabelle 2: Zytokinkonzentrationen Patienten vs Kontrollgruppe
IQR= Interquartile Range, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanz

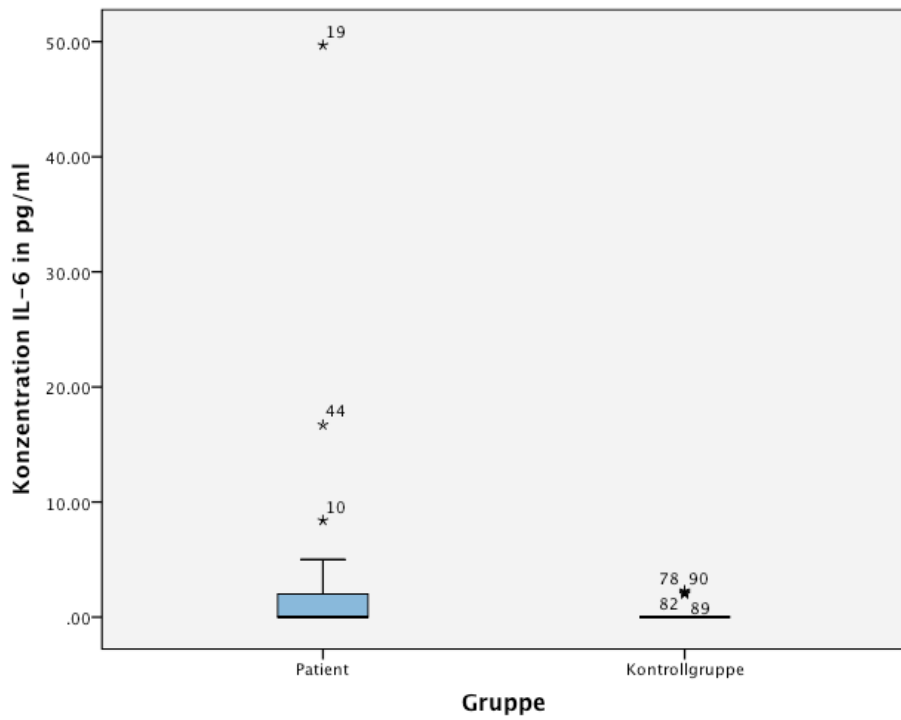


Abb. 11 Box Plot der Plasmakonzentration von IL-6 der Patienten- und Kontrollgruppe

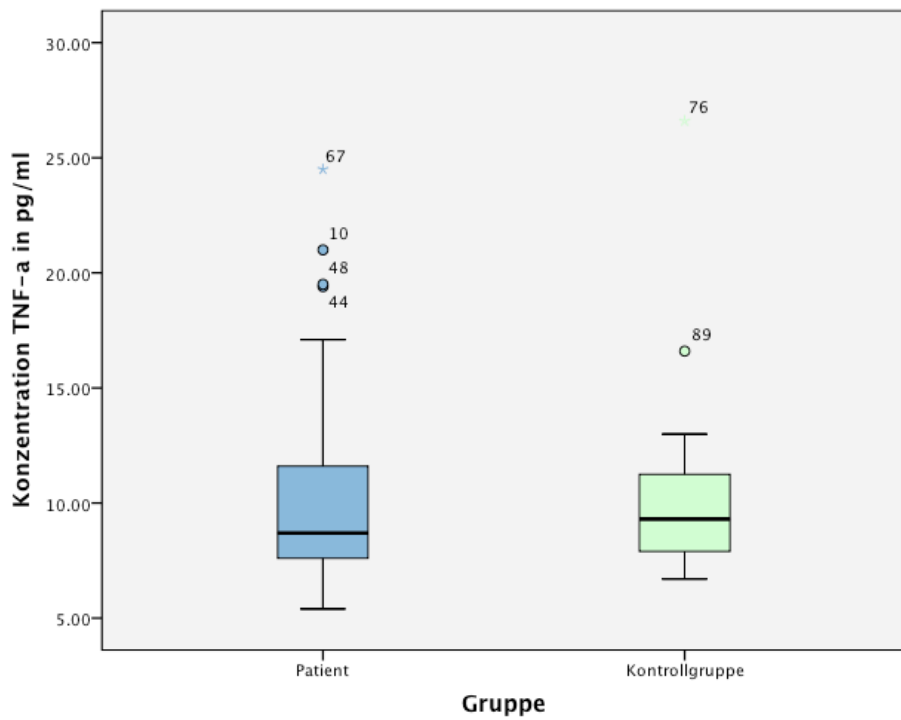


Abb. 12 Box Plot der Konzentration von TNF-alpha

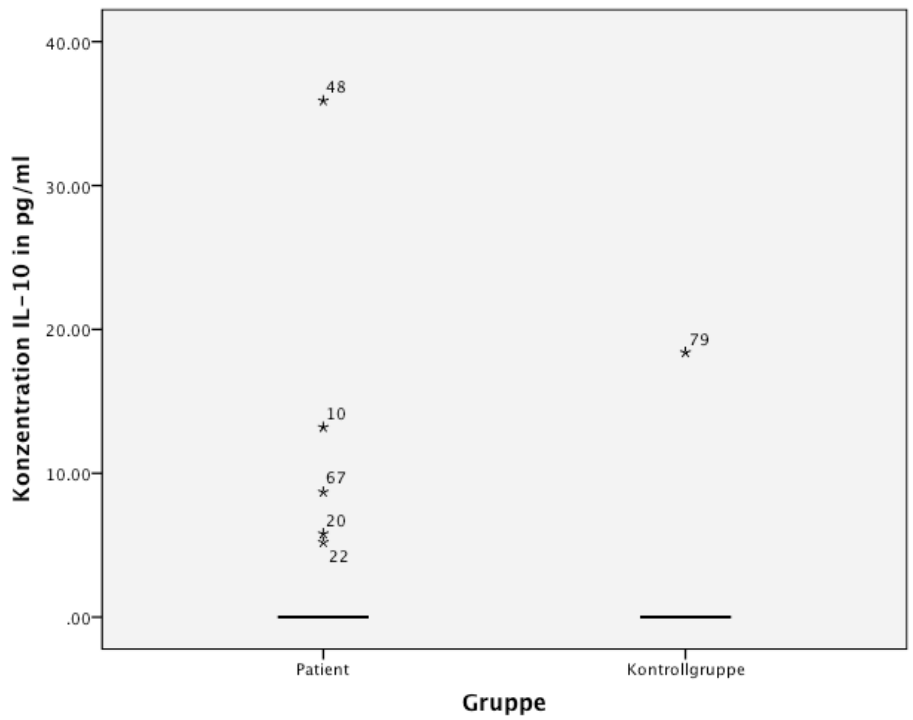


Abb. 13 Box Plot der IL-10 Konzentration

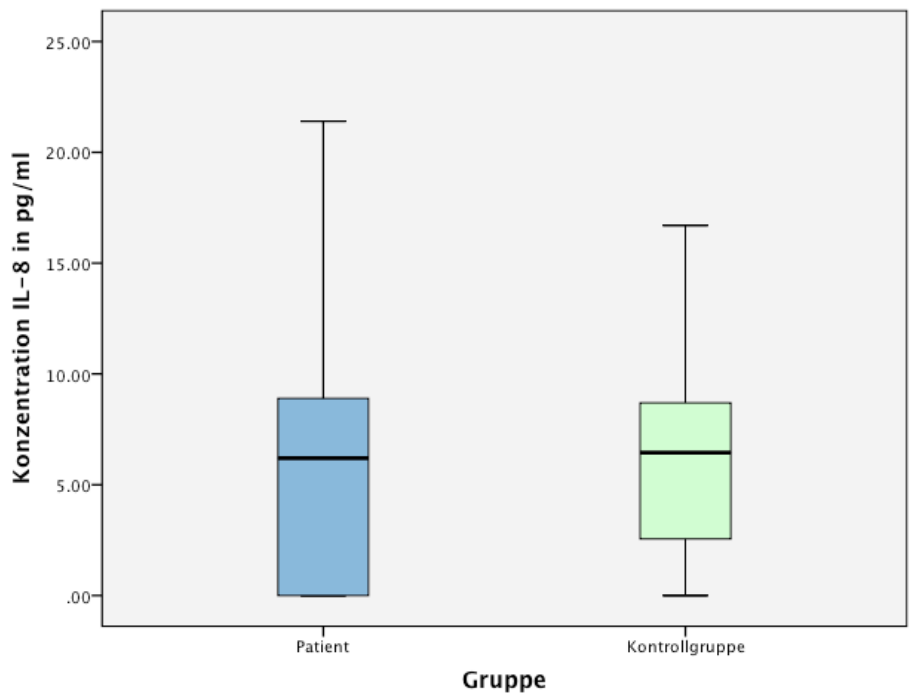


Abb. 14 Box Plot der IL-8 Konzentration

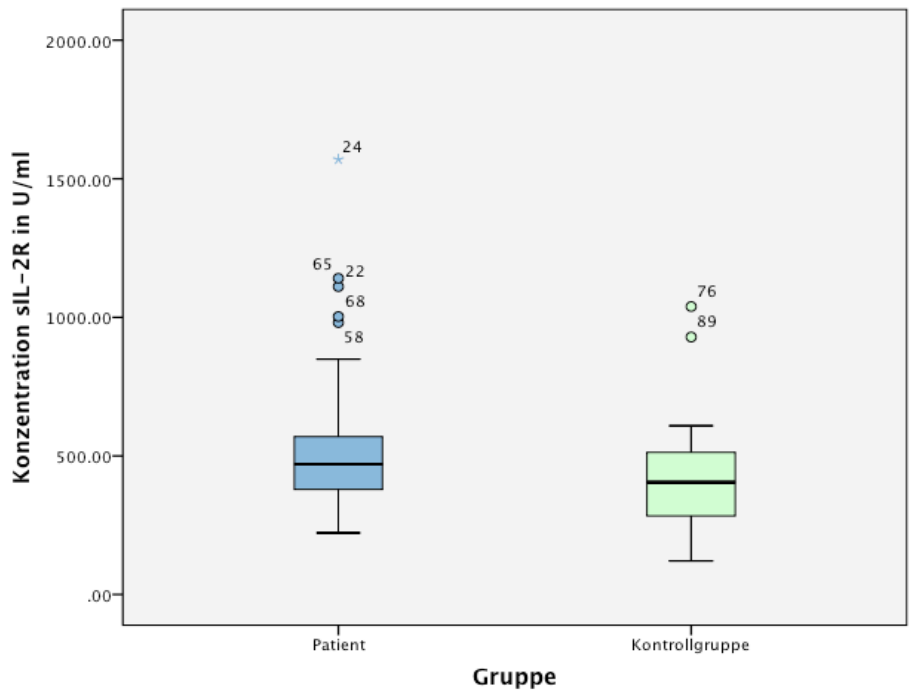


Abb. 15 Box Plot der Konzentration von sIL-2R

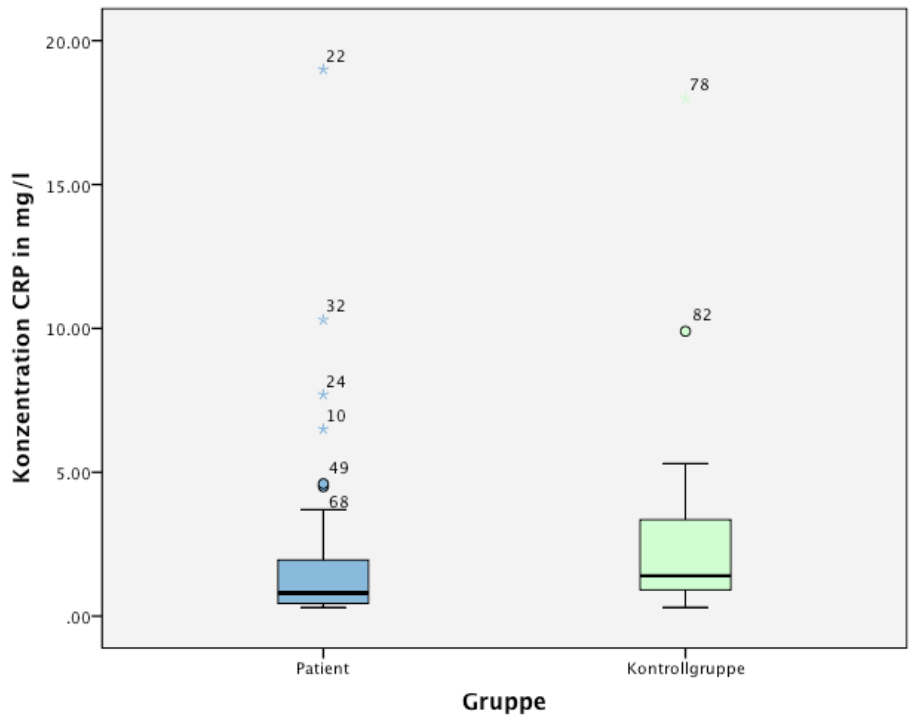


Abb. 16 Box Plot der Konzentration von CRP

2.2. Konzentration immunologischer Parameter: Vergleich der affektiven Untergruppen

Um zu erkennen, ob es Immunveränderung gibt, die mit den einzelnen affektiven Phasen bei bipolaren Patienten im Zusammenhang stehen, wurden die Subgruppen miteinander verglichen.

a) Zytokinvergleich der manischen mit der depressiven Patientengruppe

Die Untergruppe der manischen Patienten umfasste 10, die der depressiven 21 Patienten. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich folgende Ergebnisse:

IL-1 β : Die Konzentration von IL-1 β lag unterhalb des messbaren Bereichs (n.m.)

IL-6: Bei gleichem Median der Konzentration von IL-6 in der manischen und in der depressiven Gruppe von 0,00 pg/ml (Manie IQR 2,15; Depression IQR 2,23) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. ($p=1,00$).

TNF- α : Auch für TNF- α fand sich bei einem Median von 8,95 pg/ml (IQR 1,92) in der manischen und 8,55 pg/ml (IQR 5,73) in der depressiven Gruppe keine signifikante Differenz ($p=0,70$).

Zusammenfassend zeigten sich somit keine signifikanten Unterschiede der Konzentration proinflammatorischer Zytokine im Vergleich der manischen mit der depressiven Patientengruppe. Auch bei den übrigen gemessenen Immunparameter ergab sich kein Hinweis auf episodengebundene Veränderungen.

IL-10: Es zeigt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen ($p=1,00$). Der Median für IL-10 lag sowohl in der Gruppe der manischen bipolaren Patienten als auch der depressiven bei 0,00 pg/ml (manische und depressive IQR 0,00)

IL-8 : Für IL-8 zeigt sich bei einem Median von 6,45 pg/ml (IQR 11,13) bei den manischen und 5,65 pg/ml (IQR 7,70) bei den depressiven Patienten ebenfalls keine Differenz ($p=1,00$).

sIL-2R: Auch bei sIL-2R zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,70$) im Vergleich der manischen Subgruppe mit einem Median von 463,00 IU/ml (IQR 317,00) und einem von 502,00 IU/ml (IQR 207,75) in der depressiven.

CRP: Der Median von CRP lag bei 0,96 pg/ml (IQW 1,42) in der manischen und 0,84 pg/ml (IQR 1,85) in der depressiven Gruppe. Auch hier zeigten sich keine Unterschiede ($p= 1,00$)

b) Zytokinkonzentration in der manischen verglichen mit der euthymen Gruppe

Der Vergleich der Immunparameter von 10 manischen und 38 euthymen Patienten ergab diese Ergebnisse:

IL-1 β : Außerhalb des messbaren Bereiches (n.m.).

IL-6: Der Median für IL-6 lag in der manischen (IQR 2,15) und in der euthymen Gruppe (IQR 0,00) bei 0,00 pg/ml. Die Unterschiede waren damit nicht signifikant ($p= 0,81$).

TNF- α : Die Messung ergab in der manischen Patientengruppe einen TNF- α - Median von 8,95 pg/ml (IQR 1,92) und von 9,05 pg/ml (IQR 4,40) in der euthymen. Keine signifikante Differenz ($p=0,77$).

IL-10: Auch für IL-10 zeigten sich bei einem Median von 0,00 pg/ml (IQR 0,00) in der manischen (IQR 0,00) und in der euthymen Gruppe (IQR 0,00) keine Unterschiede ($p=0,91$).

IL-8: Für IL-8 lag der Median in der manische Gruppe bei 6,45 pg/ml (IQR 11,13), in der euthymen Gruppe bei 6,20 pg/ml (IQR 7,78). Mit $p=0,49$ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

sIL-2R: Der Vergleich der Mediane von sIL-2R von 463,00 IU/ml (IQR 317,00) in der Gruppe der manischen und von 450,00 IU/ml (IQR 215,00) in der euthymen Subgruppe zeigte keine signifikanten Ergebnisse ($p=0,89$).

CRP: Die gemessene Konzentration von CRP lag bei den manischen Patienten bei 0,96 pg/ml (IQR 1,42) bei den euthymen bei 0,77 pg/ml (IQR 1,36).

Auch hier fanden sich keine signifikanten Ergebnisse ($p=0,52$).

Im Vergleich zwischen der manischen und der euthymen Patientengruppe zeigten sich weder bei den proinflammatorischen, noch bei den übrigen gemessenen Immunparametern signifikante Unterschiede.

c) Vergleich der depressiven mit der euthymen Patientengruppe

Verglichen wurde hier die Konzentration der Immunmarker in der Subgruppe der 21 depressiven mit der Gruppe der 38 euthymen bipolaren Patienten. Die Ergebnisse sind nachfolgend aufgeführt:

IL-1 β : Die Konzentration von IL-1 β war nicht messbar.

IL-6: Bei einem Median von 0,00 pg/ml in der depressiven (IQR 2,23) als auch in der euthymen Gruppe (IQR 0,00) zeigten sich keine Unterschiede ($p=0,32$) zwischen den beiden Gruppen.

TNF- α : Der Median von TNF- α lag bei 8,55 pg/ml (IQR 5,73) in der depressiven und bei 9,05 pg/ml (IQR 4,40) in der euthymen Gruppe. Mit $p=0,27$ fanden sich hier keine signifikanten Unterschiede.

IL-10: Bei den depressiven und euthymen Patienten Median der IL-10- Konzentration von 0,00 pg/ml (IQR in beiden Subgruppen 0,00). Damit keine Unterschiede ($p= 0,76$).

IL-8: Der Median von IL-8 lag bei 5,65 pg/ml (IQR 7,70) in der depressiven und bei 6,20 pg/ml (IQR 7,78) in der euthymen Patientengruppe. Die Unterschiede in der gemessenen Konzentration waren nicht signifikant ($p=0,73$).

sIL-2R: Die Konzentration von sIL-2R lag bei einem Median von 502,00 IU /ml (IQR 207,75) in der depressiven und bei 450,00 IU/ml (IQR 215,00) in der euthymen Untergruppe. Die Differenz war hier ebenfalls nicht signifikant ($p=0,69$).

CRP: Für CRP ergab sich ein Median bei den depressiven von 0,83 pg/ml (IQR 1,85), bei den euthymen Patienten von 0,77 pg/ml (IQR 1,36). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,58$).

Auch im Vergleich der depressiven Patientengruppe mit der euthymen zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

c) Vergleich aller drei Patientengruppen

Da sich im Vergleich von jeweils zwei Patientengruppen keine Unterschiede zeigten wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests alle drei Patientengruppen miteinander verglichen. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend fanden sich demnach keine phasenspezifischen Unterschiede („state dependent“) im Vergleich der einzelnen Untergruppen der bipolaren Patienten.

Die Ergebnisse sind in den Tab.3-6 zusammengefasst und in den Abbildungen 17-22 graphisch dargestellt.

	Gruppe	Anzahl	Median	IQR	MW (SD)	p
IL-1β in pg/ml	manisch	10	n.m.	n.m.	n.m. (-)	-
	depressiv	21	n.m.	n.m.	n.m. (-)	
IL-6 in pg/ml	manisch	10	0,00	2,15	0,70 (1,13)	1,00
	depressiv	21	0,00	2,23	3,72 (11,65)	
TNF-α in pg/ml	manisch	10	8,95	1,92	10,12 (5,23)	0,70
	depressiv	21	8,55	5,73	9,82 (4,17)	
IL-10 in pg/ml	manisch	10	0,00	0,00	0,87 (2,75)	1,00
	depressiv	21	0,00	0,00	1,06 (3,2)	
IL-8 in pg/ml	manisch	10	6,45	11,13	6,49 (5,25)	1,00
	depressiv	21	5,65	7,70	5,02 (3,99)	
sIL-2R in IU/ml	manisch	10	463,00	317,00	535,50 (298,46)	0,70
	depressiv	21	502,00	207,75	501,22 (129,78)	
CRP in pg/ml	manisch	10	0,96	1,42	1,50 (1,29)	1,00
	depressiv	21	0,83	1,85	1,55 (1,62)	

Tab.3: Zytokinkonzentrationen manische vs depressive Patientengruppe
 IQR= Interquartile Range, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanz

	Gruppe	Anzahl	Median	IQR	MW (SD)	p
IL-1β in pg/ml	manisch	10	n.m.	n.m.	n.m. (-)	-
	euthym	38	n.m.	n.m.	n.m. (-)	
IL-6 in pg/ml	manisch	10	0,00	2,15	0,70 (1,13)	0,81
	euthym	38	0,00	0,00	1,01 (2,90)	
TNF-α in pg/ml	manisch	10	8,95	1,92	9,91 (5,02)	0,77
	euthym	38	9,05	4,40	10,09 (3,48)	
IL-10 in pg/ml	manisch	10	0,00	0,00	0,87 (2,75)	0,91
	euthym	38	0,00	0,00	1,13 (5,86)	
IL-8 in pg/ml	manisch	10	6,45	11,13	6,49 (5,25)	0,49
	euthym	38	6,20	7,78	5,29 (4,95)	
sIL-2R in IU/ml	manisch	10	463,00	317,00	535,50 (298,46)	0,89
	euthym	38	450,00	215,00	529,81 (263,97)	
CRP in pg/ml	manisch	10	0,96	1,42	1,43 (1,24)	0,52
	euthym	38	0,77	1,36	1,96 (3,49)	

Tab.4: Zytokinkonzentrationen manische vs euthyme Patientengruppe
IQR= Interquartile Range, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanz

	Gruppe	Anzahl	Median	IQR	MW (SD)	p
IL-1β in pg/ml	depressiv	21	n.m.	n.m.	n.m. (-)	-
	euthym	38	n.m.	n.m.	n.m. (-)	
IL-6 in pg/ml	depressiv	21	0,00	2,23	3,72 (11,65)	0,32
	euthym	38	0,00	0,00	1,01 (2,9)	
TNF-α in pg/ml	depressiv	21	8,55	5,73	9,82 (4,17)	0,27
	euthym	38	9,05	4,40	10,09 (3,48)	
IL-10 in pg/ml	depressiv	21	0,00	0,00	1,06 (3,20)	0,76
	euthym	38	0,00	0,00	1,13 (5,86)	
IL-8 in pg/ml	depressiv	21	5,65	7,70	5,02 (3,99)	0,73
	euthym	38	6,20	7,78	5,29 (4,95)	
sIL-2R in IU/ml	depressiv	21	502,00	207,75	501,22 (129,78)	0,69
	euthym	38	450,00	215,00	529,81 (263,97)	
CRP in pg/ml	depressiv	21	0,83	1,85	1,55 (1,62)	0,58
	euthym	38	0,77	1,36	1,96 (3,49)	

Tab.5: Zytokinkonzentrationen depressive vs euthyme Patientengruppe
IQR= Interquartile Range, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung , p= Signifikanz

	Gruppe	Anzahl	Median	IQR	MW (SD)	p
IL-1β in pg/ml	manisch	10	n.m.	n.m.	n.m. (-)	-
	depressiv	21	n.m.	n.m.	n.m. (-)	
	eutyhm	38	n.m.	n.m.	n.m. (-)	
IL-6 in pg/ml	manisch	10	0,00	2,15	0,70 (1,13)	0,61
	depressiv	21	0,00	2,23	3,72 (11,65)	
	eutyhm	38	0,00	0,00	1,01 (2,90)	
TNF-α in pg/ml	manisch	10	8,95	1,92	9,91 (5,02)	0,52
	depressiv	21	8,55	5,73	9,82 (4,17)	
	eutyhm	38	9,05	4,40	10,09 (3,48)	
IL-10 in pg/ml	manisch	10	0,00	0,00	0,79 (2,6)	0,94
	depressiv	21	0,00	0,00	1,06 (3,20)	
	eutyhm	38	0,00	0,00	1,13 (5,86)	
IL-8 in pg/ml	manisch	10	6,45	11,13	6,49 (5,25)	0,71
	depressiv	21	5,65	7,70	5,02 (3,99)	
	eutyhm	38	6,20	7,78	5,29 (4,95)	
sIL-2R in IU/ml	manisch	10	463,00	317,00	535,50 (298,46)	0,83
	depressiv	21	502,00	207,75	501,22 (129,78)	
	eutyhm	38	450,00	215,00	529,81 (263,97)	
CRP in pg/ml	manisch	10	0,96	1,42	1,43 (1,24)	0,73
	depressiv	21	0,83	1,85	1,55 (1,62)	
	eutyhm	38	0,77	1,36	1,96 (3,49)	

Tab.6: Zytokinkonzentrationen aller drei Patientengruppen im Überblick
IQR= Interquartile Range, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanz

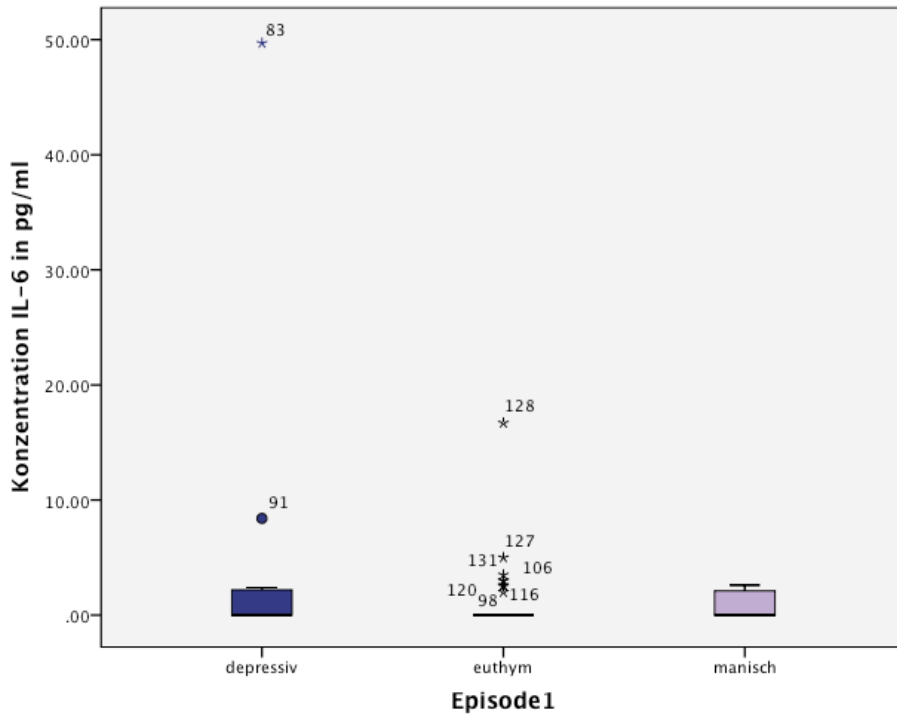


Abb. 17 Box Plot IL-6 Konzentration Vergleich der Patientensubgruppen

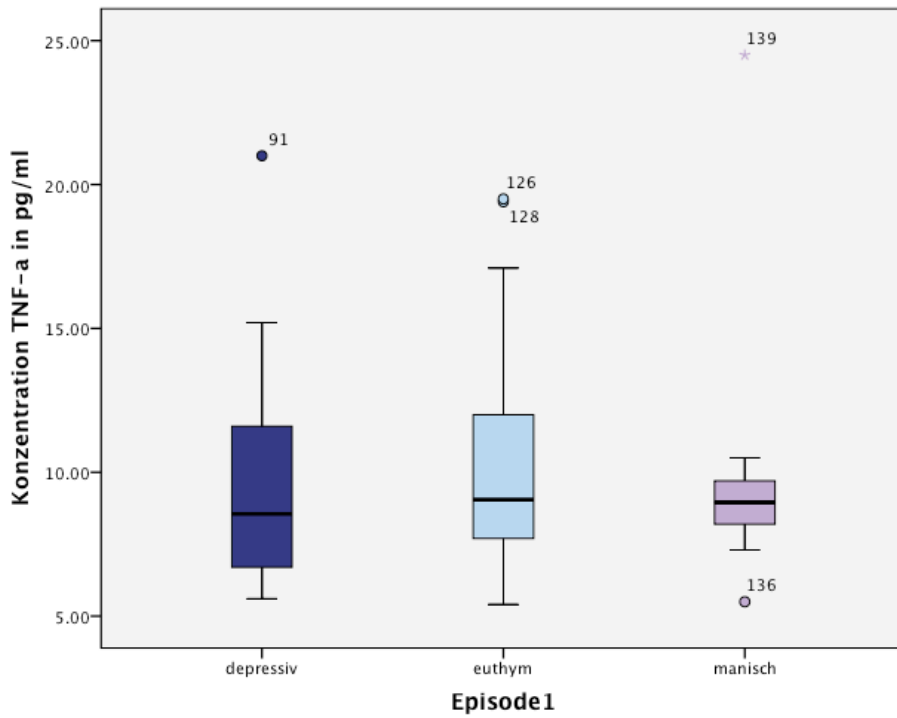


Abb. 18 Box Plot TNF-alpha Konzentration Vergleich der Patientensubgruppen

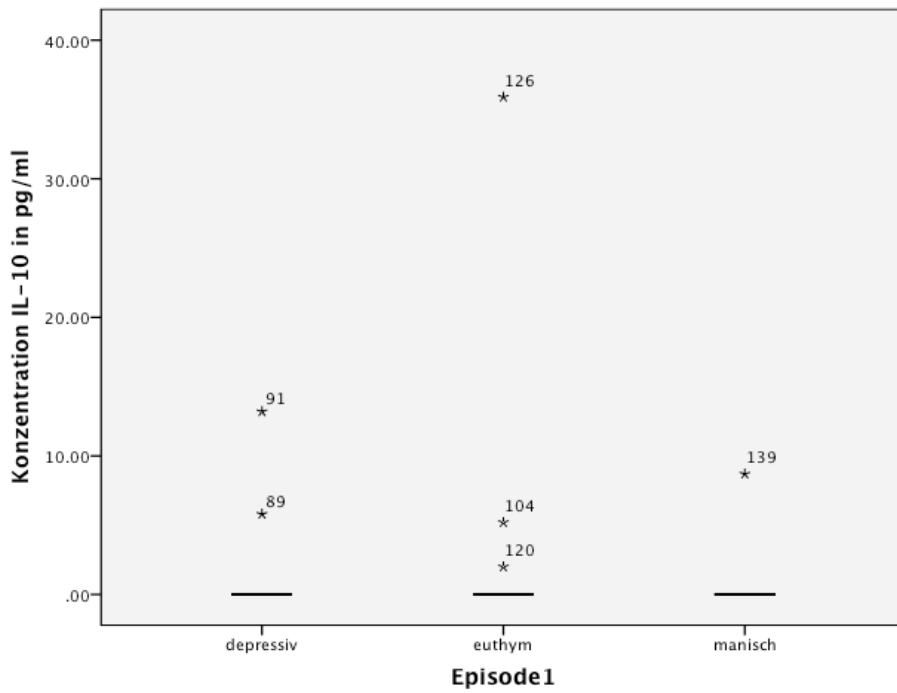


Abb. 19 Box Plot der Konzentration von IL-10 Vergleich der Patientensubgruppen

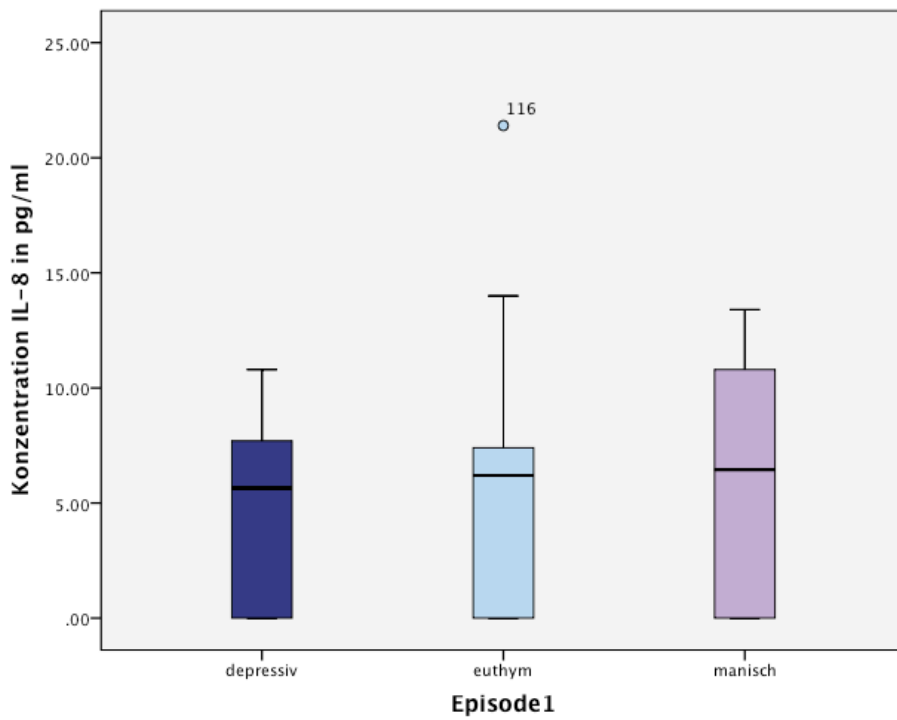


Abb. 20 Box Plot Konzentration IL-8 Vergleich der Patientensubgruppen

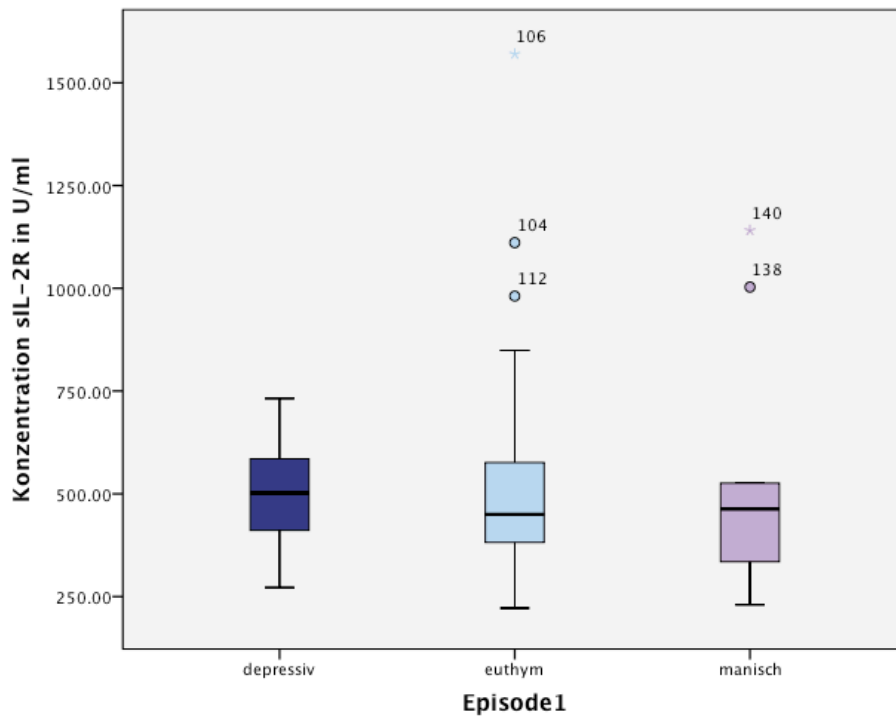


Abb. 21 Box Plot Konzentration sIL-2R Vergleich der Patientensubgruppen

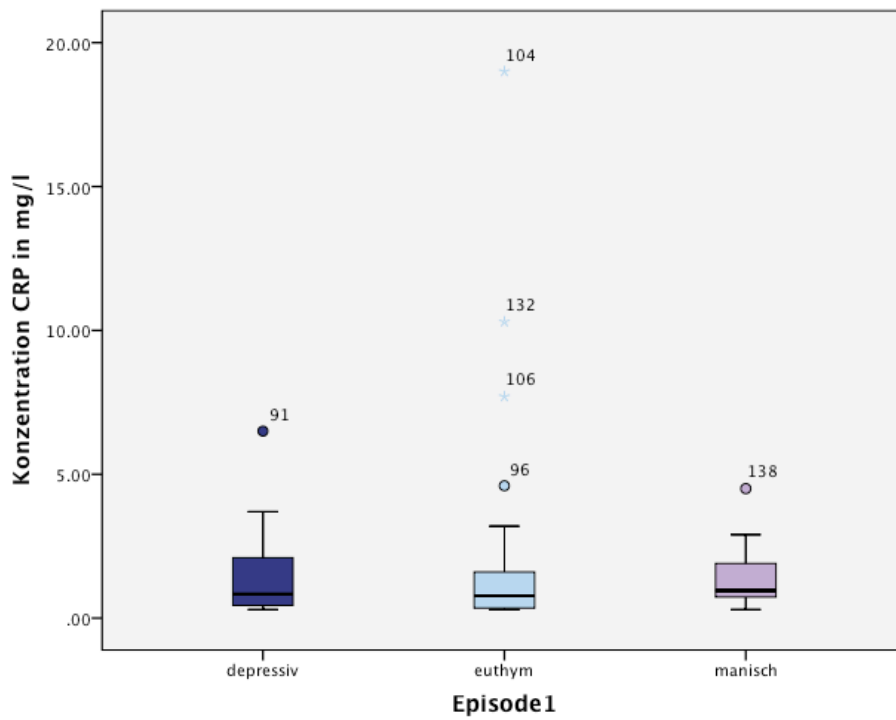


Abb. 22 Box Plot Konzentration CRP Vergleich der Patientensubgruppen

2.3. Intraindividuelle Verläufe

Eine Auswertung der intraindividuellen Verläufe war aufgrund der kleinen Gruppengrößen leider nicht möglich. Nur bei zwei Patienten gelang eine Messung der Zytokinkonzentration in allen drei affektiven Episoden, sieben konnten in zwei Episoden erfasst werden.

2.4. Zusammenhang proinflammatorischer Zytokine mit der Schwere manischer Symptome

Die Schwere manischer Symptome wurde mittels der Young Mania Rating Scale (YMRS) eingeschätzt. Mithilfe einer Rangkorrelationsanalyse (nach Spearman) sollte der mögliche Zusammenhang proinflammatorischer Zytokine mit dem YMRS untersucht werden.

Es zeigte sich eine positive Korrelation von IL-6 mit dem YMRS ($p=0,039$).

2.5. Einfluss klinischer Variablen auf die Zytokinkonzentration bei euthymen Patienten

Um einen möglichen Einfluss klinischer Variablen auf den Immunstatus untersuchen zu können, wurde die euthyme Patientengruppe anhand klinischer Charakteristika in der Vorgeschichte in dichotome Gruppen unterteilt. Anschliessend erfolgte unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests ein Vergleich der Zytokinkonzentrationen der jeweils zwei Gruppen. Es zeigten sich keine Unterschiede bei den Patienten bei denen im Verlauf der Erkrankung psychotische Symptome aufgetreten waren im Vergleich zur Patientengruppe ohne. Auch bei den Patienten mit der Diagnose Rapid Cycling fanden sich keine signifikanten Unterschiede zur Patientengruppe ohne.

Lediglich in der Patientengruppe, die im Laufe ihrer Erkrankungen einen oder mehrere Suizidversuche unternommen hatten, zeigte sich eine signifikante Erhöhung von IL-6 ($p=0,011$) bei einem Mittelwert von 3,02 pg/ml (SD 5,8 ; IQR 0,00) in der Suizidgruppe und von 0,41 pg/ml (SD 1,03; IQR 0,00) in der Gruppe ohne.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 23 und Tabelle 7-9 dargestellt.

Zusammenhang Zytokine und klinische Variablen

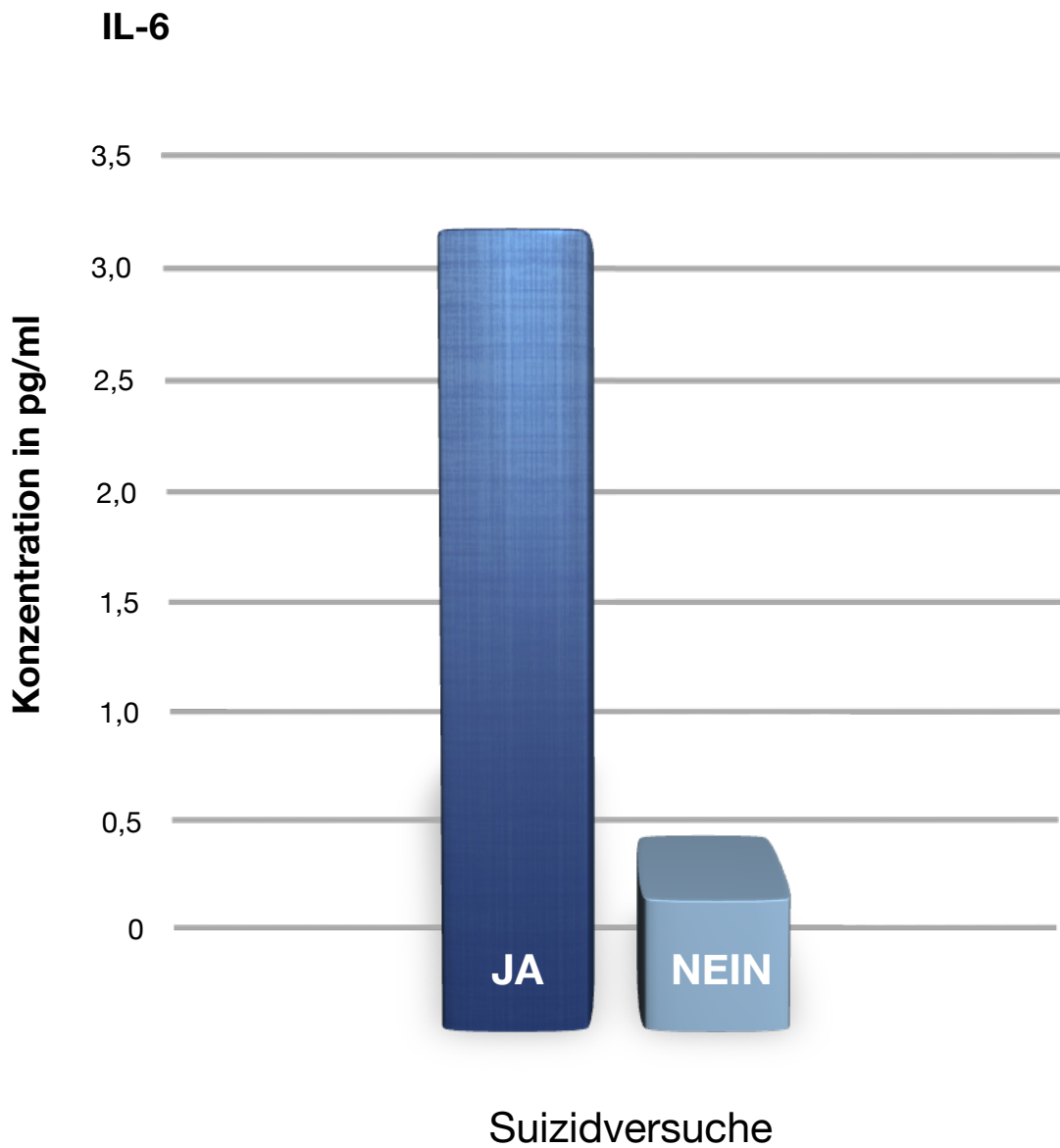


Abb. 23 Plasmakonzentration von IL-6 in der Patientengruppe mit Suizidversuchen.

	Suizidversuche	Anzahl	Median	IQR	MW (SD)	p
IL-1 β in pg/ml	ja	9	n.m.	n.m.	n.m.	-
	nein	29	n.m.	n.m.	n.m.	
IL-6 in pg/ml	ja	9	0,00	4,38	3,03 (5,82)	0,01
	nein	29	0,00	0,00	0,41 (1,03)	
TNF- α in pg/ml	ja	9	9,60	4,48	11,01 (3,86)	0,86
	nein	29	9,40	4,80	10,08 (3,50)	
IL-8 in pg/ml	ja	9	0,00	11,13	4,51 (6,29)	0,86
	nein	29	6,20	7,4	4,90 (3,74)	
IL-10 in pg/ml	ja	9	0,00	0,00	0,00 (-)	0,80
	nein	29	0,00	0,00	1,42 (6,70)	
sIL-2R in IU/ml	ja	9	469,00	248,75	466,62 (169,72)	0,79
	nein	29	500,00	308,00	566,18 (291,87)	
CRP in pg/ml	ja	9	0,77	1,40	1,20 (1,01)	0,29
	nein	29	0,70	1,70	2,28 (4,09)	

Tab. 7: Zytokine und Suizidversuche

	Psychose	Anzahl	Median	IQR	MW (SD)	p
IL-1 β in pg/ml	ja	12	n.m.	n.m.	n.m.	-
	nein	26	n.m.	n.m.	n.m.	
IL-6 in pg/ml	ja	12	0,00	3,75	2,69 (5,53)	0,13
	nein	26	0,00	0,00	0,43 (1,04)	
TNF- α pg/ml	ja	12	10,60	5,50	11,73 (3,83)	1,0
	nein	26	9,05	4,33	9,80 (3,38)	
IL-8 in pg/ml	ja	12	6,20	10,05	5,30 (5,49)	0,68
	nein	26	6,20	7,18	4,64 (3,99)	
IL-10 in pg/ml	ja	12	0,00	0,00	0,43 (1,50)	1,0
	nein	26	0,00	0,00	1,38 (7,04)	
sIL-2R in IU/ml	ja	12	561,00	222,00	542,67 (154,87)	0,22
	nein	26	423,00	291,00	543,69 (302,37)	
CRP in pg/ml	ja	12	0,75	1,06	1,06 (0,99)	1,0
	nein	26	0,91	1,75	2,37 (4,14)	

Tab. 8: Zytokine und psychotische Symptome

	Rapid Cycling	Anzahl	Median	IQR	MW (SD)	p
IL-1 β in pg/ml	ja	6	n.m.	n.m.	n.m.	-
	nein	32	n.m.	n.m.	n.m.	
IL-6 in pg/ml	ja	6	0,00	12,52	4,17 (8,35)	0,49
	nein	32	0,00	0,00	0,63 (1,33)	
TNF- α in pg/ml	ja	6	11,75	10,47	12,27 (5,50)	1,0
	nein	32	8,85	4,23	9,83 (3,20)	
IL-8 in pg/ml	ja	6	0,00	8,40	2,80 (5,60)	1,0
	nein	32	6,2	7,78	5,58 (4,88)	
IL-10 in pg/ml	ja	6	0,00	0,00	0,00 (-)	0,07
	nein	32	0,00	0,00	1,28 (6,38)	
sIL-2R in IU/ml	ja	6	584,00	409,75	557,25 (214,92)	1,0
	nein	32	434,50	185,75	526,59 (271,71)	
CRP in pg/ml	ja	6	0,76	0,37	0,65 (0,23)	
	nein	32	0,89	1,71	2,11 (3,67)	

Tab. 9: Zytokine und Diagnose Rapid Cycling

IV. Diskussion

1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Unsere Studie wendete sich der Frage zu, ob es bei Patienten mit bipolar affektiven Störungen spezifische immunologische Veränderungen gibt.

Zusammenfassend ergaben sich folgende relevante Befunde:

a) Im Vergleich zwischen den euthymen bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich keine Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8). Auch bei IL-10, sIL-2R und CRP zeigten sich keine Unterschiede.

Wir konnten keine „trait“-abhängige Immunaktivierung feststellen.

b) Die Untersuchung zu phasenabhängigen Zytokinveränderungen ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den manischen, depressiven und euthymen Patienten. Die Hypothese einer „state“-abhängigen Veränderung konnte damit anhand unserer Daten ebenfalls nicht bestätigt werden.

c) Wir konnten jedoch eine positive Korrelation von IL-6 mit der Young-Mania-Rating-Scale und damit der Schwere der manischen Symptome erkennen.

d) Unsere Hypothese, dass klinische Längsschnittcharakteristika wie Dauer der Erkrankung, Diagnose Rapid Cycling oder Auftreten psychotischer Symptome keinen Einfluss auf die Zytokinkonzentration haben, konnten wir weitgehend bestätigen.

Lediglich in der Gruppe der Patienten die im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens einen Suizidversuch unternommen hatten zeigte sich eine signifikante Erhöhung von Interleukin-6.

2. Einordnung der Ergebnisse in den Kontext der wissenschaftlichen Forschung

2.1. Immunsystem und bipolare Störung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um den möglichen Einfluss des Immunsystems in enger Assoziation mit Neurotransmittern und dem neuroendokrinen System auf die Pathophysiologie der bipolaren Störungen zu untersuchen.

Die phasischen Unterschiede erschweren die Erforschung dieser Erkrankung und so sind die Ergebnisse bislang größtenteils uneinheitlich und sogar widersprüchlich.

Ein weitgehend konstantes Ergebnis ist die Erhöhung proinflammatorischer Zytokine bei Erkrankten, insbesondere in den Phasen der Manie und der Depression.

Bei den proinflammatorischen Zytokinen handelt es sich um Zytokine, die zur Aktivierung der Entzündungsreaktion beitragen. Sie koordinieren die Aktivität verschiedener Zelltypen und führen damit zur Auslösung einer Immunreaktion (Abbas et al 2012).

In unserer Studie dienten **IL-1 β** , **IL-6**, **IL-8** und **TNF- α** der Messung der **proinflammatorischen Aktivität**.

Interleukin-1 β wird im Rahmen einer Entzündungsreaktion hauptsächlich von aktivierten Makrophagen und neutrophilen Zellen produziert. Die Synthese wird induziert durch andere Zytokine, Endotoxine und Viren. IL-1 β beeinflusst eine Reihe biologischer Reaktionen: Es stimuliert die Produktion von IL-2, führt zusammen mit anderen Faktoren zu einer Aktivierung von T-Zellen, Makrophagen und Natürlichen Killerzellen, es bewirkt eine Erhöhung der Temperatur (Fieber) und wirkt antiproliferativ auf bestimmte Tumorzellen.

Ein weiteres wichtiges proinflammatorisches Zytokin ist das **Interleukin-6**.

Auch IL-6 wird zum größten Teil synthetisiert von Makrophagen und Monozyten. Es stimuliert die Differenzierung von B-Zellen zu Immunglobulin sezernierenden Plasmazellen sowie die Aktivierung von T-Zellen und spielt damit eine wichtige Rolle im Rahmen der Inflammation und Immunabwehr (Hoge et al 2013). Zudem scheint es entscheidend zu sein für Aufrechterhaltung der physiologischen Homöostase von Nervenzellen (Rothaug et al 2016).

In Tiermodellen führte die Verabreichung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β und IL-6 zum sogenannten „sickness behaviour“, zu depressionsähnlichen Verhaltensweisen und Symptomen wie Antriebsminderung, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und neurokognitiven Einschränkungen (Neveu et al 2000, Soczynska et al 2009).

Die intravenöse Gabe von Endotoxinen in niedriger Dosierung führt auch beim Menschen zu einem deutlichen Anstieg dieser Zytokine und löste depressive Verstimmungen aus, sowie Antriebsminderung, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Angst (Reichenberg et al 2001, Kelley et al 2003, Rosenblatt et al 2015).

Auch Studien zu Patienten mit einer Hepatitis-C-Infektion die eine Therapie mit Interferon- α erhalten hatten, einem weiteren proinflammatorischen Zytokin, zeigten dosisabhängig, bei 25-80% der behandelten Patienten depressiven Symptome (Rosenblatt et al 2015).

Aus diesen Beobachtungen heraus entstand die Annahme, dass ein wechselseitiger Zusammenhang besteht zwischen proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β , IL-6 und TNF- α und affektiven Erkrankungen.

Diese Hypothese wurde in zahlreichen Studien untersucht, vorwiegend allerdings bei unipolarer Depression. Die Mehrheit der Studien fand eine Erhöhung von IL-1 β bei den Erkrankten (Maes et al 1995, Maes et al 1997, Sluzewska et al 1995, Sluzewska et al 1996, Thomas et al 2005). Andere konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen (Haack et al 1999, Kubera et al 2000, Kagaya et al 2001).

Die Ergebnisse der Studien, die die ex-vivo-Produktion von IL-1 β und IL-6 untersuchten, waren sogar noch weniger einheitlich. Es wurde sowohl eine Erhöhung der Parameter (Maes et al 1991, Maes et al 1993, Anisman et al 1999, Suarez et al 2003, Bouhuys et al 2004) als auch eine Verminderung (Lanquillon et al 2000) beschrieben sowie eine unveränderte Konzentration (Rothermund et al 2001) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In unseren Messungen konnte **IL-1 β** sowohl in der Gruppe der bipolaren Patienten- als auch in der Kontrollgruppe nur in einigen wenigen Proben bestimmt werden.

Beim Großteil lag die Konzentration unterhalb des messbaren Bereiches.

Der Normbereich für IL-1 β war in unserer Messung ermittelt worden für einen Bereich von 0 bis 5 pg/ml.

Damit lagen 98,9% der Probanden im Normbereich.

Knijff et al (2007) konnten ebenfalls keine Veränderung der IL-1 β -Konzentration bei bipolaren Patienten feststellen. Der Versuchsaufbau von Knijff et al bestand aus zwei Teilen: zunächst wurden die Immunparameter in vitro im Serum bestimmt.

Hierbei lag IL-1 β bei nahezu allen Probanden ebenfalls unterhalb der Nachweisgrenze. Erst im zweiten Teil konnte IL-1 β ex vivo nach Stimulation mit LPS nachgewiesen werden.

Es zeigte sich hier eine tendenziell niedrigere Konzentration bei bipolaren Patienten.

Ortiz-Dominguez et al (2007) hingegen zeigten eine Erhöhung von IL-1 β in der depressiven und eine Verminderung in der manischen Phase.

Interleukin 6: Wir konnten keine Erhöhung von IL-6 in der Gruppe der bipolaren Patienten feststellen. Auch phasische Konzentrationsveränderungen waren nicht zu finden.

Die Hypothese, dass hohe IL-1 β - und IL-6 Konzentrationen ein wichtiger Faktor in der Pathophysiologie affektiver Störungen sind, können wir anhand unserer Daten nicht bestätigen. Auch andere Autoren konnten in vorherigen Untersuchungen einen solchen Zusammenhang nicht zeigen (Knijff et al 2007, Guloksuz 2010, Kapczinski et al 2011).

Im Widerspruch dazu stehen die in der Vergangenheit durchgeführten Studien von Maes et al (1995), Kim et al (2002), Liu et al (2004) O'Brien et al (2006), Kim et al (2007) und Hope et al (2011), diese beschreiben eine Erhöhung von IL-6 bei manischen bipolaren Patienten. Eine Studie von Munkholm aus dem Jahr 2014 zeigt eine Erhöhung von Interleukin-6 bei manischen Rapid-Cycling-Patienten im Vergleich zu depressiven und euthymen bipolaren Patienten und im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Im Vergleich der gesamten bipolaren Patientengruppe mit der Kontrollgruppe zeigten sich jedoch keine Unterschiede.

Allerdings gibt es auch Untersuchungen (Benedetti et al 2002, O'Brien et al 2006), die auf eine Erhöhung von IL-6 bei depressiven bipolaren Patienten hinweisen. Das steht im Einklang mit den Resultaten von Ortiz-Dominguez (2007), die ebenfalls eine Erhöhung von IL-6 in der depressiven Phase fanden. Allerdings wurde hier auch eine Verminderung von IL-6 während der manischen Phase bipolarer Patienten beschrieben. Britzke et al (2009) gehen aufgrund ihrer Studienergebnisse nicht nur von einer Erhöhung von IL-6 aus bei depressiven und manischen bipolaren Patienten, sondern

sogar von einer Korrelation mit dem YMRS und HAMD und damit den Stimmungssymptomen aus.

Obwohl wir weder bei den depressiven noch bei den manischen Probanden eine Erhöhung ausmachen konnten, zeigte sich auch in unserer Untersuchung eine signifikante Korrelation von IL-6 und dem YMRS und damit der Schwere der manischen Symptome.

Weiter konnten wir eine signifikante Erhöhung von IL-6 in der Subgruppe der Patienten mit positiver Anamnese für Suizidversuche finden.

Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass Längsschnittcharakteristika bei bipolaren Störungen mit einer veränderten Konzentration von Interleukin-6 assoziiert sind.

Allerdings zeigten unsere Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede in der Patientengruppe mit psychotischen Symptomen und der Diagnose Rapid Cycling.

Dies steht im Einklang mit den Studien von Rapaport et al (1999) und O'Brien et al (2006).

TNF- α ist, neben IL-1 β und IL-6 ein weiteres proinflammatorisches Zytokin.

Es wird vorwiegend produziert von Makrophagen, T-Zellen und Natürlichen Killerzellen. Die Synthese und Sekretion wird angeregt als Reaktion auf Verletzung oder Infektion (Soczynska et al 2009). An den Zielzellen wirkt TNF- α über zwei Oberflächenrezeptoren TNFR1 und TNFR2 (Wieck et al 2014).

Mit Ausnahme von Erythrozyten sind diese Rezeptoren auf allen Körperzellen zu finden. Das führt zu einem breitem Wirkspektrum von TNF- α : Aktivierung von Zytokinen, Endothelzellen und neutrophile Granulozyten (Gerinnung und Entzündung), zytostatische und zytolytische Wirkung auf Tumorzellen, antivirale Wirkung und Apoptose auch von Neuronen und Astrozyten (Wieck et al 2014).

Wie auch auch bei IL-1 β und IL-6 besteht die Annahme, dass die Konzentration von TNF- α bei Patienten mit affektiven Störungen verändert ist. Eine Erhöhung von TNF- α und seinen löslichen Rezeptoren bei bipolarer Störung gehört zu den konstantesten Ergebnissen in der Literatur (Wieck et al 2014).

Untersuchungen bei bipolaren Patienten berichten von einer Erhöhung der TNF- α -Konzentration während der Manie (O'Brien et al 2006, Kim et al 2007, Ortiz-Dominguez et al 2007) und der Depression (O'Brien et al 2006, Ortiz-Dominguez 2007) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Kim et al (2007) fanden erhöhte Werte für TNF- α und auch IL-6 während der manischen Episode. Während die Konzentration von IL-6 unter der Therapie mit Stimmungsstabilisatoren absank, blieb TNF- α konstant erhöht. Aus diesen Beobachtungen heraus resultierte die Hypothese, TNF- α könne, im Gegensatz zu IL-6, ein „trait marker“ sein. Kapszinski et al (2011) hingegen fanden eine phasenspezifische Erhöhung in der Manie, verglichen mit der depressiven und euthymen Phase.

Unsere Resultate können diese Theorie nicht stützen.

Wir konnten keine Erhöhung von TNF- α finden weder in der Gesamtgruppe der bipolaren Patienten, verglichen mit der Kontrollgruppe, noch während der manischen oder depressiven Phase. Diesen Ergebnissen nach ist TNF- α weder ein „state-“, noch ein „trait-marker“. Brietzke et al (2008) und Kunz et al (2011) kamen zu demselben Schluss.

Proinflammatorische Zytokine führen im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion zur Ausschüttung weiterer Immunparameter wie Interleukin-8 und CRP.

Interleukin-8 (IL-8) wird vorwiegend produziert von Monozyten, Endothelzellen und Fibroblasten. Die Sekretion wird ausgelöst durch IL-1, TNF- α oder durch das Eindringen von Viren. IL-8 gehört zur Familie der Chemokine und wird den proinflammatorischen Zytokinen zugeordnet.

Im Gegensatz zu O'Brien et al (2006), die beschrieben, dass sowohl Manie als auch bipolare Depression mit einer erhöhten Produktion von IL-8 verbunden sind, lieferten unsere Untersuchungen dafür keinen Anhalt.

CRP: ist ein Akute-Phase-Protein, das in der Leber gebildet und unter anderem durch IL-1 β , IL-6 und TNF- α aktiviert wird. Es spielt eine wichtige Rolle im Rahmen einer Entzündungsreaktion (Dickerson et al 2007). Bei Infektion oder Verletzung kann es bis auf das 10 000 fache ansteigen (Cunha et al 2008).

CRP ist ein zuverlässiger Marker für systemische Inflammation (Dickerson et al 2007). Studien zeigen zudem eine direkte Assoziation von erhöhten CRP-Werten und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Lowe 2005).

Einige Studien fanden außerdem einen Zusammenhang zwischen einer Erhöhung von CRP und depressiven Symptomen (Ford et al 2004, Suarez et al 2004).

Auch hier sind die Ergebnisse uneinheitlich. Legros et al (1985) beschreiben einen CRP-Anstieg bei unipolar depressiven, als auch bei bipolar manischen Patienten. Kürzlich durchgeführte Studien bestimmten die Konzentration von hochsensitivem CRP (hsCRP). Dieses Messverfahren verspricht eine höhere Sensitivität (Cunha et al 2008). Wade et al (2002), Huang et Lin (2007) und Tsai et al (2012) fanden höhere Konzentrationen von hsCRP bei akut manischen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Dickerson et al (2007) und Cunha et al (2008) sehen sogar eine Korrelation mit dem YMRS und verstehen CRP daher als Prediktor für die Schwere der Manie.

Auch in unserer Untersuchung wurde hsCRP bestimmt. Anhand der Ergebnisse können wir jedoch weder eine Konzentrationserhöhung von CRP, noch eine Korrelation mit dem YMRS bestätigen.

Zytokine entfalten ihre Wirkung über die Bindung an spezifische Rezeptoren, welche in membrangebundener oder in löslicher Form vorkommen (van den Ameele et al 2016). Die löslichen Zytokinrezeptoren sind in peripheren Blutproben oft noch leichter zu messen als die Zytokine selbst und werden daher als mögliche Marker gesehen für die inflammatorische Aktivität bei Tumoren, Autoimmunerkrankungen und auch bei neurodegenerativen Erkrankungen und affektiven Störungen (Kronfol et Remmick 2000, Barbosa et al 2011). Ein löslicher Rezeptor, der in zahlreichen Studien auf eine Assoziation mit bipolaren Patienten hin untersucht wurde, ist der ebenfalls proinflammatorische **lösliche Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R)**.

sIL-2R: ist entscheidend an der Regulation der Immunantwort beteiligt.

Es wird von aktivierten T-Zellen ins Blut freigesetzt (Caruso et al 1993) und gilt als Marker der T-Zell Aktivierung (Maes et al 1994).

Die Bindung von IL-2 an den löslichen Rezeptor führt wiederum zur Aktivierung und Differenzierung von T-Zellen und bewirkt damit die Bildung von T- Helfer, - Suppressor,- und zytotoxischen T-Zellen.

Erhöhungen von sIL-2R wurden gefunden bei Patienten mit unipolarer, als auch bipolarer Depression (Maes et al 1995, Tsai et al 2001). Bai et al (2014) zeigten eine Erhöhung von sIL-2R in der bipolaren Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch keine phasenspezifischen Unterschiede.

Tsai et al hingegen (1999, 2001) fanden eine Erhöhung von sIL-2R in der manischen

Phase und stellten die Hypothese auf, dass sIL-2R bei unipolarer Depression „trait-“, bei bipolarer Depression hingegen „state-dependent“ sein könnte. Ihre Studie weist auf eine Korrelation von sIL-2R mit dem YMRS hin. sIL-2R könnte damit ein biologischer Indikator für die Schwere der Manie bei bipolaren Patienten sein (Tsai et al 2001).

Weitere Studien belegen die Erhöhung von sIL-2R in der Manie (Rapaport et al 1994, Maes et al 1995) und bei Rapid Cycling Patienten (Rapaport 1999).

Bei euthymen Patienten wurden keine Veränderungen gemessen (Rapaport et al 1994, Tsai et al 1999). Breunis et al (2003) hingegen beschreiben im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Konzentrationserhöhung bei manischen, depressiven und euthymen bipolaren Patienten.

Im Vergleich zwischen der depressiven und manischen Untergruppe zeigt die Gruppe der Maniker allerdings auch hier eine stärkere Erhöhung als die Gruppe der Depressiven. Die bisher durchgeführten Studien zeigen hier eine relativ hohe Übereinstimmung in der sIL-2R Erhöhung bei bipolaren Patienten.

Auch wir erwarteten einen Anstieg der Konzentration von sIL-2R bei bipolaren Patienten, insbesondere in der manischen Episode.

Unsere Studie lieferte jedoch keine Bestätigung dieser Annahme. Wir konnten weder einen Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe ausmachen, noch zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den manischen und den depressiven bipolaren Patienten.

Auch klinische Längsschnittcharakteristika wie Rapid Cycling, Suizidversuche und Psychosen in der Vorgeschichte stehen nach unseren Ergebnissen nicht im Zusammenhang mit einer veränderten Konzentration von sIL-2R.

Insbesondere die Gruppe der Patienten mit psychotischen Symptomen war hier von Interesse denn Untersuchungen bei schizophrenen Patienten zeigten deutlich erhöhte sIL-2R Konzentrationen (Rapaport et al 1994, Maes et al 1994, Maes et al 1995, Tsai et al 2001).

Neben einer Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen, sIL-2R und Akute-Phase-Proteinen wie CRP besteht die Annahme einer Verminderung antiinflammatorischer Zytokine bei affektiven Störungen (Kim et al 2007).

Auch wir schlossen die Messung eines antiinflammatorischen Zytokins in unsere Untersuchung ein, um Aussagen treffen zu können über die antiinflammatorische

Aktivität bei bipolaren Patienten und auch über ein mögliches Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren .

Als Parameter für die **antiinflammatorische Aktivität** wählten wir Interleukin 10.

Interleukin-10 wird synthetisiert von T-Helferzellen, Makrophagen und B-Zellen, hat eine hemmende Wirkung auf Th1, Th2-Zellen und Makrophagen und bewirkt damit eine Inhibition von proinflammatorischen Zytokinen durch negative Feedback Mechanismen (Drexhage et al 2010).

Gleichzeitig führt es zur Aktivierung weiterer antiinflammatorischer Zytokine.

Boufidou et al (2004) weisen auf ein Absinken von IL-10 bei bipolaren Patienten hin, Kapczinski et al (2011) wiederum fanden eine signifikante Erhöhung von IL-10 in der depressiven, verglichen mit der euthymen und manischen Phase.

Andere Studien hingegen zeigten keine signifikante Veränderung von IL-10 bei bipolaren Patienten verglichen mit Gesunden (Su et al 2002, Liu et al 2004) und im Vergleich verschiedener affektiver Episoden (O'Brien et al 2006, Guloksuz et al 2010). Unsere Ergebnisse stehen damit im Einklang.

Obwohl die Ergebnisse bislang noch uneinheitlich sind, bleibt die Annahme bestehen, dass das Immunsystem und insbesondere proinflammatorische Zytokine an der Entstehung affektiver Erkrankungen beteiligt sind.

Eine Theorie zum Zusammenhang zwischen Immunsystem und der Entstehung affektiver Störungen ist die **Makrophagen-Theorie**, die zunächst für unipolare Depressionen und Schizophrenie formuliert wurde (Munkholm et al 2013). Einige Autoren sprechen auch bei der bipolar affektiven Störung von einem dauerhaften Zustand der pro- inflammatorischen Aktivierung und sehen hierin die Grundursache der Erkrankung (Munkholm et al 2013, Barbosa et al 2014). Bedingt durch eine Überaktivität von Makrophagen und T-Lymphozyten, kommt es der Theorie nach zu einer vermehrten Sekretion proinflammatorischer Zytokine und in der Folge zu Veränderungen von zentralen Abläufen und zu Störungen der Affektivität (Munkholm et al 2013, Wieck et al 2014).

Mikrogliazellen sind die Makrophagen des Zentralen Nervensystems. Sie führen im Rahmen einer Immunreaktion zur Sekretion von IL-1 β und TNF- α (Rosenblatt et al 2013). Eine weitere Theorie, die **Mikroglia-Hypothese** geht von einer Überaktivierung

von Mikrogliazellen bei affektiven Störungen aus, die zu einer vermehrten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen führt (Munkholm et al 2013).

Es wird davon ausgegangen, dass Zytokine im Gehirn beteiligt sind an der Aufrechterhaltung der Homöostase, Neurogenese und neuroprotektiven Prozessen und auch kognitive Funktionen beeinflussen (Rosenblatt et al 2015, Rothaug et al 2016).

Zytokine agieren dabei nicht nur als Botenstoffe zwischen Immunzellen, sondern auch zwischen Immun- und Nervenzellen (Ortiz-Dominguez et al 2007, Knijff et al 2007) und wirken demnach als Neuromodulatoren (Knijff et al 2007).

Gerät dieses System aus dem Gleichgewicht, scheinen proinflammatorische Zytokine zu einer Aktivierung degenerativer Prozesse beizutragen, zum Untergang von Neuronen und damit zu kognitiven Beeinträchtigungen zu führen (Rosenblatt et al 2015). Im Gehirngewebe wurden Rezeptoren für Zytokine insbesondere an Stellen gefunden, die an kognitiven und affektiven Prozessen beteiligt sind, wie dem Hippocampus und dem präfrontalen Kortex (Knijff et al 2007, Soczynska et al 2009). Diese Prozesse könnten eine Erklärung sein für die Volumenreduktion und die Hypoaktivität im Frontallappen von bipolaren Patienten (Kupferschmidt et al 2011).

Zytokine scheinen in einen komplexen Schaltkreis eingebunden zu sein und in enger Interaktion mit dem zentralen Nervensystem zu den Symptomen psychiatrischer Krankheitsbilder zu führen und deren Verlauf zu beeinflussen.

Zytokine führen dabei nicht nur direkt zu Veränderungen der Affektivität, sondern nehmen auch Einfluss auf neuroendokrine Prozesse (Liu et al 2004, Knijff et al 2007).

Das geschieht auf der einen Seite durch eine direkte Aktivierung der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren (HHN)- Achse durch proinflammatorische Zytokine IL-1 β , IL-6 sowie TNF- α (John et Buckingham 2003, Knijff et al 2007).

Eine Reihe neuroendokrinologischer Studien bestätigen eine Aktivierung der HHN-Achse bei bipolaren Patienten (Taylor et Mac Queen 2006, Knijff et al 2007, Mazzone et Mungo 2007, Ortiz-Dominguez 2007).

Die Aktivierung erfolgt auf allen drei Ebenen der HHN-Achse: Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde (NNR) entweder direkt oder indirekt über pathologische Veränderungen (wie z.B. eine Veränderung des Blutdrucks), die über eine Stressreaktion die entsprechende Achse aktivieren (Mulla et Buckingham 1999, Turnbull et Rivier 1999). Des Weiteren werden Zytokine im Zuge einer Aktivierung des

Immunsystems vermutlich in der HHN-Achse selbst synthetisiert und führen auch auf diesem Wege zur Stimulation und Proliferation der Hypophysenzellen sowie zur Freisetzung von Hormonen (Chesnokova et Melmed 2002).

Eine Aktivierung von Hypothalamus und Hypophyse führt zur Aktivierung der Nebennierenrinde und damit zur verstärkten Sekretion von Glukokortikoiden.

Die Annahme, dass sich demnach erhöhte Kortisolkonzentrationen bei bipolaren Patienten finden lassen, konnte in zahlreichen Studien bestätigt werden (Taylor et Mac Queen 2006, Knijff et al 2007, Mazzone et Mungo 2007, Ortiz-Dominguez 2007). Die erhöhte Sekretion könnte funktionelle Veränderungen im Gehirn der Patienten auslösen, in den Bereichen, die eine hohe Rezeptordichte für Cortisol aufweisen wie Hippocampus und Hypothalamus (Ortiz-Dominguez et al 2007).

Glukokortikoide spielen eine wichtige Rolle in der Reaktion des Organismus auf Stress und haben eine hemmende Wirkung auf das Immunsystems (Knijff et al 2006). Durch eine vermutete relative Glukokortikoidresistenz der Immunzellen bei bipolaren Störungen kommt es möglicherweise jedoch zu einem Wegfall der Hemmung des Immunsystems und der Zytokine (Knijff et al 2006).

Für eine relative Glukokortikoidresistenz spricht, dass Patienten die an einer bipolaren Störung leiden, trotz deutlich erhöhter Cortisolwerte keine Anzeichen eines Cushing Syndroms aufweisen (Deuschle et al 1998) zudem ist der Dexamethason-Hemmtest bei diesen häufig Patienten pathologisch (Watson et al 2004, Knijff et al 2006).

Auf der anderen Seite nehmen Zytokine Einfluss auf die Sekretion der Monoamine Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin (Dunn et al 1999, Knijff et al 2007).

Diese wiederum fördern auf reziprokem Weg die Freisetzung von Zytokinen und führen damit zu einer weiteren Konzentrationserhöhung von IL1 β , IL-6 und TNF- α (Plata-Salaman et Turrin 1999). Neben IL-1 β , IL-6 und TNF- α führt auch Serotonin selbst zu einer Aktivierung der HHN-Achse (Ortiz-Dominguez et al 2007). Zytokine scheinen die zentrale Konzentration von Serotonin auf mehreren Ebenen deutlich zu vermindern, sowohl über eine Hemmung der Produktion, als auch über einen erhöhten Abbau (Rosenblatt et al 2013).

Proinflammatorische Zytokine stellen also eine Verbindung her zwischen dem Immunsystem, dem endokrinologischen und dem zentralen Nervensystem und dienen

damit der Aufrechterhaltung der Homöostase im menschlichen Organismus als Antwort auf psychische und physische Stressoren (Kniiff et al 2007, Ortiz-Dominguez 2007). Kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts, zum Beispiel durch eine abnorme Erhöhung der Zytokinkonzentration, kann die Homöostase nicht mehr aufrechterhalten werden (Kniiff et al 2007).

Die Wechselwirkungen sind in Abbildung 24 dargestellt.

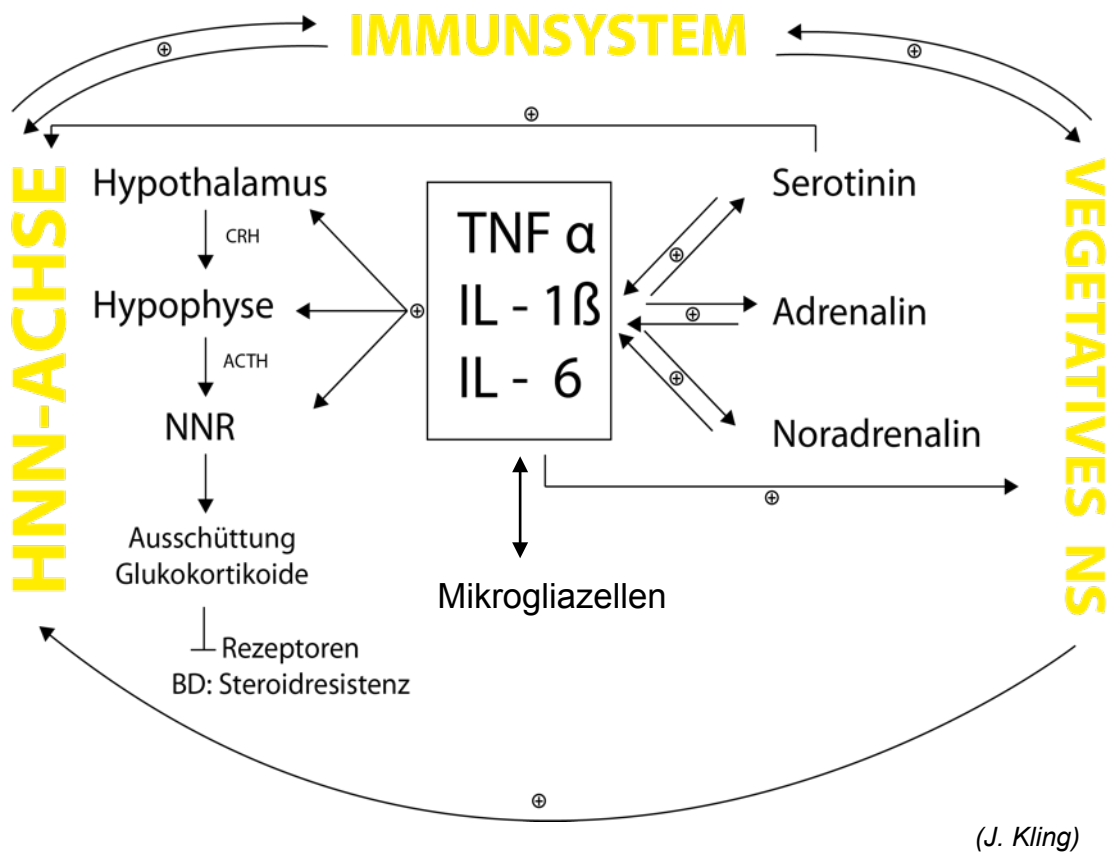


Abb. 24: Regelkreis Immunsystem, Vegetatives Nervensystem und HNN-Achse

2.2. Der Einfluss klinischer Variablen

Eine Reihe der bislang durchgeführten Studien bezog einen möglichen Einfluss klinischer und demographischer Variablen auf den Immunstatus in ihre Untersuchungen mit ein. Wie auch andere Studien zuvor (Pae et al 2004, Knijff et al 2006, Lee et al 2008), konnten wir keine Assoziation von Zytokinen und demographischen Variablen wie Alter, Geschlecht oder Herkunft feststellen.

Durch die Erfassung klinischer Variablen sollte es ermöglicht werden, Aussagen darüber machen zu können, ob ein frühes Erstmanifestationsalter, Erkrankungsdauer, Klinikaufenthalte, Rapid Cycling, Suizidversuche oder psychotische Symptome mit einer Konzentrationsveränderung der Immunparameter assoziiert sind.

Eine Einflussnahme klinischer Parameter auf den Zytokinstatus wurde bislang weitgehend widerlegt (Rapaport 1999, Kim et al 2002, Kim et al 2004, O'Brien et al 2006).

Unsere Ergebnisse stehen hiermit weitgehend im Einklang. Wir konnten keinen Einfluss von Längsschnittcharakteristika wie Rapid Cycling oder psychotischen Symptomen auf die Zytokinkonzentration erkennen. Auch konnten wir keinen Einfluss des Ersterkrankungsalters und damit der Dauer der Erkrankung und der Komorbidität auf die Zytokinkonzentration erkennen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Kim et al (2004), Guloksuz et al (2010) und Barbosa (2011); auch diese Studien zeigten keine Korrelation zwischen Dauer der Erkrankung und der Zytokinkonzentration. Neuere Untersuchungen hingegen zeigen höhere Konzentrationen von IL-6 in den späten Phasen der Erkrankung (Grande et al 2014). Im Gegensatz dazu zeigt eine weitere Studie eine Erhöhung von IL-6 bei Patienten in frühen Erkrankungsphasen verglichen mit Patienten nach langer Krankheitsdauer (Kauer-Sant' Anna et al 2009).

In unserer Studie hingegen zeigt sich eine signifikante Erhöhung von IL-6 in der Patientengruppe, die im Verlauf der Erkrankung einen oder mehrere Suizidversuche unternommen hatten.

Dies steht im Einklang mit einer Untersuchung von Lindquist et al aus dem Jahr 2009. Eingeschlossen wurden Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern nach Suizidversuch, unter anderem auch Patienten mit bipolarer Störung. Im Liquor der Patienten zeigte sich eine signifikante Erhöhung von IL-6. Weiter zeigte sich bei dieser Patientengruppe eine Korrelation von IL-6 mit der Schwere der Symptome.

Zur übersichtlichen Einordnung unserer Studienergebnisse in den Kontext der vorliegenden Literatur zum Zusammenhang zwischen dem Immunsystem und bipolaren Störungen sind die Ergebnisse in unten stehender Tabelle zusammengefasst.

Es sind dort zur Übersicht auch Parameter aufgeführt, die in unserer Untersuchung nicht bestimmt wurden.

Autor	Gruppe	IL1β	IL2	sIL2R	IL4	IL6	sIL6R	IL8	IL10	IL12	TNFα	IFNγ	CRP	Einfluss klinische Variablen	Korrelation mit Symptomatik
aktuelle Studie	BD Pat.	↔		↔		↔		↔	↔		↔		↔		
	BD eu	↔		↔		↔		↔	↔		↔		↔	Suizidversuche: IL6↑	IL6 + YMRS
	BD de	↔		↔		↔		↔	↔		↔		↔		
	BD ma	↔		↔		↔		↔	↔		↔		↔		
Rapaport et al 1994	BD eu	↔	↔												
Maes et al 1995	BD ma		↑	↑		↑									
Rapaport et al 1999	BD RC		↑	↑	↔			↔				↔		nein	
Tsai et al 1999	BD eu		↔	↔											
	BD ma		↔	↔											
Tsai et al 2001	BD ma		↑	↑			↔								sIL2R + YMRS
Kim et al 2002	BD ma								↔	↔				nein	
Su et al 2002	BD ma								↔			→			
Wadee et al 2002	BD ma												↑		
Breunis et al 2003	BD eu			↑											
	BD de			↑											
	BD ma			↑↑											
Boufidou et al 2004	BD eu														
Kim et al 2004	BD ma				↑							↑		nein	
Liu et al 2004	BD ma		↔		↔				↔			→			
O'Brien et al 2006	BD de							↑			↑				
	BD ma					↑		↑	↔		↑				nein
Dickerson et al 2007	BD ma												↑		CRP + YMRS
Huang et Lin 2007	BD Pat.												↑		
Kim et al 2007	BD ma		↔		↓	↑			↔		↑	↔			nein
Knijff et al 2007	BD Pat.	↔				↔									
Ortiz-Dominguez et al 2007	BD de	↑	↓		↓	↑			↑		↑				
	BD ma	↓	↓		↑	↓			↑		↑				
Cunha et al 2008	BD de				↑	↔							↑		nein
Brietzke et al 2009	BD eu		↔		↑	↔			↔		↔	↔			IL6 + YMRS
	BD de		↔		↔	↑			↔		↔	↔			IL6 + HAMD
	BD ma		↑		↑	↑			↔		↔	↔			
Kauer et al 2009	BD Pat.					↑					↑				

Autor	Gruppe	IL1 β	IL2	sIL2R	IL4	IL6	sIL6R	IL8	IL10	IL12	TNF- α	IFN γ	CRP	Einfluss klinische Variablen	Korrelation mit Symptomatik
Guloksuz et al 2010	BD eu		↔		↔				↔		↔	↔			
Barbosa et al 2011	BD eu										↔				
Hope et al 2011	BD de					↔									
	BD ma					↔									IL6 und Schwere Manie
Kapczinski et al 2011	BD eu					↔							↑		
	BD de					↔			↑		↔				
	BD ma					↔			↔		↑				
	BD eu					↔			↔		↔				
Tsai et al 2012	BD ma												↑		
	BDeu												↑↑		
Bai et al 2014	BD Pat.														
Munkholm et al 2014	BD RC					↔									
	BD RC ma	↔				↑			↔			↔			IL-6 und IL-18 Marker für Manie

Tab. 10: Zusammenfassung Literatur

3. Studienaufbau:

Stärken, Schwächen und Einschränkungen

Die meisten der bislang durchgeführten Studien beschränkten sich auf eine Zytokinbestimmung bei manischen und depressiven bipolaren Patienten.

Nach unserem Wissen gibt es nur drei weitere Studien (Boufidou et al 2004, Brietzke et al 2009, Kapczinski et al 2011) die eine Gruppe von euthymen Patienten in ihre Untersuchungen mit einbezog. Der Einschluss dieser Gruppe sollte Hinweise darüber liefern, wie sich die Immunparameter bei Patienten in Remission verhalten und ob potentielle Veränderungen nach Rückgang der Symptome persistieren und es damit eine chronische inflammatorische Aktivierung auch während der euthymen Phasen bei bipolaren Störungen gibt.

Da wir dieselbe Patientengruppe in unterschiedlichen affektiven Stadien über einen längeren Zeitraum hinweg beobachteten, sollte unsere Studie eine Längs- und Querschnittsbeobachtung bipolarer Patienten vereinen.

Die Durchführung der Studie wurde im Vorfeld sorgfältig geplant.

Zur Minimierung zirkadianer Schwankungen, erfolgte die Blutentnahme bei allen Probanden zwischen 8 und 10 Uhr am Vormittag.

Um möglichst viele klinische Variablen als Störfaktoren auszuschalten und einen potentiellen Einfluss auf die Zytokinkonzentration erkennen zu können, haben wir eine Vielzahl von Daten erhoben und in unsere Berechnungen einbezogen.

Dennoch gibt es einige Variablen, die unberücksichtigt blieben und möglicherweise Einfluss haben auf die Konzentration der Immunparameter.

Stress beispielsweise kann das Immunsystem beeinflussen (Knijff et al 2007; Rosenblatt et al 2015). Wir haben keine Informationen über die Stressbelastung unserer Studienkohorte und können dies als Störvariable nicht ausschließen.

Nicht berücksichtigt wurden in der Auswertung des weiteren Nikotinkonsum, Körpergewicht, Körpertemperatur, physische Aktivität und Schlafdauer.

All diese Faktoren könnten sich möglicherweise auf den Immunstatus auswirken. (Pollmächer et al 1996, Boyum et al 1999).

Wie in der Patientengruppe wurden auch in der gesunden Kontrollgruppe standardisierte Interviews durchgeführt, um psychiatrische Erkrankungen ausschließen zu können, eine Maßnahme, die in den meisten anderen Studien vernachlässigt wurde.

Dennoch können wir nicht ausschließen, dass die Probanden an einer affektiven Störung leiden, die zum Befragungszeitpunkt noch nicht phänotypisch war.

Mit Hilfe eines Screening-Fragebogens wurden Patienten und Kontrollgruppe befragt, um akute oder chronische Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Allergien und die Einnahme immunmodulatorischer Medikamente auszuschließen. Allerdings wurden weder die Patienten, noch die Kontrollgruppe einer körperlichen Untersuchung unterzogen.

Im Gegensatz zu manchen anderen Studien erfolgte auch keine serologische Antikörperbestimmung, kein Differentialblutbild, metabolisches Screening, Urinanalyse oder EKG. Probanden mit einem beginnenden Infekt, der sich klinisch noch nicht bemerkbar gemacht hatte oder mit einer bis dato noch nicht diagnostizierten Autoimmunerkrankung konnten damit auch nicht aus der Studie ausgeschlossen werden.

Durch eine umfassende körperliche und serologische Untersuchung wäre es uns außerdem möglich gewesen, eventuell bestehende Komorbiditäten zu erkennen und in unsere Ergebnisse einfließen zu lassen.

Ebenso verhält es sich mit der Einnahme von Suchtmitteln. Die Patienten wurden zwar nach der Einnahme von Alkohol und anderen Suchtmitteln befragt. Allerdings können wir nicht mit Sicherheit davon ausgehen, dass diese Angaben immer der Wahrheit entsprachen. Es wurden keine Drogenscreenings durchgeführt.

Obwohl wir bemüht waren Störvariablen soweit wie möglich zu kontrollieren, liegt im Untersuchungsrahmen eine der größten Einschränkungen unserer Studie.

Aufgrund des „natürlichen Settings“ in der psychiatrischen Poliklinik im Rahmen der regulären Sprechstunden konnten wir nur ambulante Patienten in die Studie einschließen. Alle Patienten befanden sich daher zum Messzeitpunkt in einer relativ stabilen psychischen Verfassung. Wir können nicht ausschließen, dass in unsere Messung hauptsächlich Patienten mit weniger schweren Verlaufsformen der Erkrankung eingingen. Möglicherweise hätten sich im Rahmen einer Untersuchung bei stationären Patienten mehr Probanden mit schweren affektiven Symptomen gefunden. Ob und wie die Schwere der Symptome mit der Zytokinerhöhung assoziiert ist, wird noch immer kontrovers diskutiert. Wir müssen aber davon ausgehen, dass wir möglicherweise eindeutigeren Ergebnissen erzielt hätten, wenn die Einschlusskriterien

strenger definiert worden wären (beispielsweise für einen Wert >26 für die YMRS und > 22 für HAMD). Diese Tatsache wurden von den meisten anderen Studien berücksichtigt. Das ist im ambulanten Rahmen allerdings kaum zu realisieren. Und so lag der Durchschnitt des YMRS in der Gruppe der Maniker bei 17,67 Punkten, in der Gruppe der Depressiven lag der Durchschnitt des HAMD bei 20,19 und des MADRS bei 23,25. Hinzu kommt, dass depressive Patienten häufig in ihrem Antrieb stark beeinträchtigt sind und manischen Patienten Krankheitsgefühl- und Einsicht fehlen. Die Compliance von Patienten mit akuten affektiven Symptomen liegt daher weit unter der euthymer Patienten. Und so gingen überwiegend Patienten in euthymer Stimmungslage in unsere Messung ein.

Weitere klinische Variablen wie die Episodendauer sind im ambulanten Setting schwer zu kontrollieren und können daher als Störvariablen nicht ausgeschlossen werden. Möglicherweise gibt es inflammatorische Veränderungen, die zu Beginn einer affektiven Episode auftreten und sich im Verlauf einiger Wochen normalisieren (Munkholm et al 2014).

Alle Patienten nahmen weiter die verordneten Psychopharmaka ein.

Vermutlich blieben nicht zuletzt der Wirkung der Medikamente wegen viele Patienten über den Zeitraum der Messung hinweg symptomfrei. Das ursprüngliche Ziel, die Patienten in verschiedenen affektiven Phasen in die Messung einzuschließen, konnten wir lediglich bei zwei Patienten erreichen.

Es werden wohl noch zahlreiche Studien notwendig sein, mit möglichst hohen Fallzahlen, um die affektiven Stadien miteinander vergleichen zu können und dadurch Aussagen treffen zu können über den individuellen Verlauf der Zytokinkonzentration bei bipolaren Patienten. Ideal wären hierfür Studien, die sich über einen längeren Zeitraum erstrecken und möglichst auch unbehandelte Patienten miteinschließt.

Seit Jahrzehnten wird Lithium als Stimmungsstabilisator in der Therapie bipolar affektiver Störungen eingesetzt. Es zeigt in diesem Zusammenhang gute Wirkung und wird von vielen Psychiatern noch heute als das Mittel der ersten Wahl gesehen.

Dennoch sind die genauen Wirkmechanismen bis heute noch nicht vollständig verstanden (Nassar et al 2014).

In vielen Studien konnten immunmodulatorische Effekte von Lithium nachgewiesen werden. Es ist daher möglich, dass die Wirkung von Lithium zumindest teilweise auf einer Hemmung von proinflammatorischen Zytokine beruht (Rybakowski 2000, Lieb 2004).

So fanden beispielsweise Hornig et al (1998) in der Gruppe der mit Lithium behandelten Patienten niedrigere CRP-Konzentrationen.

Rapaport et al (1999) zeigten zwar eine Erhöhung von IL-2, sIL-2R und sIL-6R durch Lithium bei gesunden Probanden, jedoch einen Rückgang erhöhter sIL-2R-Konzentration bei bipolaren Patienten. Das weist auf eine Normalisierung der Immunaktivierung bei bipolaren Patienten durch Lithium hin. Diese Annahme wurde von Kim et al (2007) bestätigt: die initial erhöhte IL-6 Konzentration bei bipolaren Patienten sank signifikant nach Therapiebeginn mit Lithium.

Hingegen fanden Breunis et al (2003) keine Veränderung von sIL-2R durch Lithium.

Boufidou et al (2004) beschreiben eine Verminderung von IL-2, IL-6, IL-10 und IFN-gamma bei bipolaren Patienten durch Lithiumtherapie.

Es scheint so, als habe die Therapie mit Lithium eine Verminderung inflammatorischer Zytokine und damit eine Normalisierung der Immunreaktion zur Folge (Maes et al 1997, Hornig et al 1998, Rapaport 1999, Boufidou et al 2004).

Auch zur immunmodulatorischen Wirkung von Neuroleptika gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Zhang et al (2004) fanden keine Veränderung von IL-6 durch Neuroleptika. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu Studienergebnissen von Maes et al (1995). Hier wurde, ebenso wie durch Lithium, eine Verminderung von IL-6 und seinem löslichen Rezeptor bei bipolaren Patienten durch die Therapie mit Neuroleptika beschrieben.

Weitere Studien zeigten eine signifikante Erhöhung von IL-1 α , IL-1 β und IL-6 durch Valproat und Carbamazepin (Verrotti et al 2001, Liu et al 2004).

Inwieweit die Stimmungsstabilisatoren immunmodulatorische Wirkung haben und vielleicht sogar zu einer Normalisierung der Zytokine bei bipolaren Patienten führen, muss in weiteren Studien, möglichst mit einer unbehandelten Referenzgruppe, untersucht werden. Der Studieneinschluss von unbehandelten bipolaren Patienten ist jedoch ethisch bedenklich und im ambulanten Rahmen nicht zu realisieren.

Um die Rolle von Immunparametern bei bipolaren Störungen verstehen zu können, müssen zahlreiche Faktoren beachtet werden, die die Messung beeinflussen können und einen Vergleich unterschiedlicher Untersuchungen erschweren.

Nicht zuletzt ist dabei Art der Messung zu beachten, die biologischen Eigenschaften der Zytokine und die enge Interaktion mit dem zentralen Nervensystem.

Hauptquelle der Zytokine sind periphere Immunzellen wie Makrophagen. Aber auch andere Zellen wie Endothelzellen, Fibroblasten, Gliazellen und Astrozyten sind an der Produktion von Zytokinen beteiligt.

In der vorliegenden Studie wurde die Konzentration zirkulierender Zytokine im Serum bestimmt. Unter normalen Bedingungen, wie sie bei gesunden Probanden gegeben sind, sind diese sehr niedrig, da keine Immunaktivierung vorliegt.

Es gibt Messverfahren zur Zytokinbestimmung, bei denen *in vitro* durch spezifische Stimulantien (wie zum Beispiel Lipopolysaccharid für Monozyten oder Concanavalin A für Lymphozyten) die Zellen stimuliert werden. Anschließend werden im Überstand die sezernierten Zytokine gemessen. Zirkulierende Zytokine sind vielerlei Einflüssen unterworfen. Sie sind eingeschaltet in einen Regelkreis zwischen Immunsystem, ZNS und endokrinologischem System und werden von Hormonen und Neurotransmittern beeinflusst. Diese Wechselwirkungen, die vermutlich maßgeblich an der Pathophysiologie bipolarer Störungen beteiligt sind, werden bei *in-vitro*-Verfahren vernachlässigt. Es ist daher wichtig, unsere Ergebnisse von den Messungen zu trennen, die *ex vivo* durchgeführt wurden wie beispielsweise die Untersuchungen von Rapaport (1994), Su et al (2002), Liu et al (2004), Boufidou et al (2004).

Hier wurden die Zellen, sowie Zeitpunkt und Intensität der Stimulation kontrolliert, unabhängig von der Wirkung von Hormonen und Neurotransmittern.

Aufgrund der Studiendauer, die sich über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren erstreckte, erfolgte die Zytokinbestimmung bei einigen unserer Proben erst nach längerer Zeit. Wie vorgeschrieben, wurden die Proben zwar direkt im Anschluss an die Messung zentrifugiert und bei -86°C tiefgefroren, allerdings können wir nicht ausschließen, dass die Lagerungszeit Einfluss hatte auf die Zytokinkonzentration.

Trotz der zahlreichen Hinweise auf eine Konzentrationsveränderung von Zytokinen bei Patienten mit bipolar affektiver Störung bleibt unklar, ob und wie periphere Zytokine die zentralen inflammatorischen Veränderungen bei affektiven Störungen widerspiegeln (Barbosa et al 2014). Wie in den meisten anderen Studien wurden Zytokine auch in unserer Studie im Serum bestimmt.

Durch Zytokinmessungen im Liquor wäre es möglich, direkte Aussagen über eventuelle zentrale immunologische Veränderungen zu machen. Allerdings ist die Lumbalpunktion,

verglichen mit einer Venenpunktion, eine sehr invasive Untersuchungsmethode.

Es gibt bislang erst eine Studie, die die Zytokinkonzentration im Liquor von bipolaren Patienten bestimmt hat. Hier zeigte sich eine Erhöhung von IL-1 β bei euthymen Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Soderlund et al 2011).

Eine weitere Studie, die Zytokine im Liquor von psychiatrische Patienten nach einem Suizidversuch bestimmte, zeigte eine Erhöhung von IL-6 in der Patientengruppe und eine Assoziation mit der Schwere der Symptome (Lindquist et al 2009).

4. Interpretation der Studienergebnisse

Obwohl nicht all unsere Hypothesen durch die Ergebnisse unserer Zytokinmessung bestätigt wurden, zeigte sich doch eine Korrelation zwischen IL-6 und der Schwere manischer Symptome und Suizidversuchen in der Vergangenheit.

Wir sehen durch die Studie unsere Annahmen zumindest teilweise bestätigt und gehen weiterhin davon aus, dass die Konzentration von Immunparametern bei bipolaren Störungen, insbesondere bei schweren Verlaufsformen, verändert ist.

Neben der häufig beschriebenen Zytokinerrhöhung bei bipolaren Patienten, gibt es weitere Hinweise, die einen engen Zusammenhang zwischen Immunsystem und affektiven Erkrankungen vermuten lassen (Rosenblatt et al 2013).

Studien wiesen in der Vergangenheit daraufhin, dass die Verabreichung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-1 β und Interleukin-6 bei Gesunden zu depressiven Symptomen und neurokognitiver Beeinträchtigung führen (Reichenberg et al 2001, Kelley et al 2003, Rosenblatt et al 2013).

Auch die Therapie mit Interferonen, einer Gruppe proinflammatorischer Zytokine, die angewendet werden in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen, Hauttumoren und viralen Infektionen wie Hepatitis (Asnis et al de la Garza 2005), bestätigt eine Assoziation zwischen der Verabreichung von Zytokinen und dem Auftreten affektiver Symptome.

So berichtet beispielsweise A. Altindag (2001) von einem 29-jährigen Patienten, ohne psychiatrische Vorgeschichte mit negativer Familienanamnese, der in der psychiatrischen Notaufnahme vorgestellt wurde. Der Patient war auffällig geworden durch bizarres Verhalten, Redefluss, unangemessenes Lachen und Gedächtnisverlust.

Er war aufgrund einer Hepatitis-B-Infektion 7 Monate lang mit Interferon- α behandelt worden. Im weiteren Verlauf zeigte sich der Patient euphorisch und labil.

Er präsentierte Symptome wie Ideenflucht, Rededrang, Hyperaktivität und Gedächtnislücken. Die körperliche Untersuchung ergab keine Auffälligkeiten, EEG und Schädel-CT blieben ohne Befund.

Nach Absetzen des IFN- α bildeten sich die Symptome innerhalb kürzester Zeit vollständig zurück.

Dieser und ähnliche Fälle von Patienten mit Infektionen und malignen Erkrankungen, bei denen durch eine Zytokinbehandlung ein proinflammatorischer Zustand induziert

wurde und die daraufhin bipolar affektive Symptome zeigten (Mazzone et Mungo 2007, Basanth et al 2007, Rosenblatt et al 2015), lassen einen Zusammenhang zwischen Veränderungen in immunologischen Abläufen und bipolaren Störungen vermuten (Rosenblatt et al 2015).

Hieraus entwickelte sich die Überlegung, dass auch Autoimmunerkrankungen, eine Reihe von Erkrankungen mit immunologischer Dysfunktion, mit affektiven Störungen assoziiert sein könnten (Rosenblatt et al 2015).

Epidemiologische Studien konnten dies bestätigen (Barbosa et al 2014).

So zeigt sich bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Systemischer Lupus erythematosus, Multiple Sklerose, Morbus Crohn, Gullain Barré und Rheumatologischer Arthritis ein erhöhtes Risiko für bipolare Störungen. Umgekehrt gibt es unter den Patienten mit bipolar affektiven Störungen eine erhöhte Inzidenz von Autoimmunerkrankungen (Barbosa et al 2014).

Inflammatorische Veränderungen könnten auch eine Erklärung sein für eine erhöhte Prävalenz von Erkrankungen wie Diabetes mellitus II, Adipositas und der Koronaren Herzkrankheit (KHK) bei bipolaren Störungen (Taylor et Queen 2006, Barbosa et al 2014). In den vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass diese Erkrankungen mit einer chronischen Aktivierung des Immunsystems einhergehen (Rosenblatt et al 2015).

Auch hier könnten proinflammatorische Zytokine eine zentrale Rolle spielen: durch eine Aktivierung der HPA-Achse kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol und dadurch zu einer Stimulation der Gluconeogenese und zu einem massiven Anstieg von Glucose. Chronisch erhöhte Glukosewerte behindern die Aufnahme in die Zellen durch Insulin, es kommt allmählich zur Insulinresistenz, zu Adipositas und Plaques in den Koronararterien (Brindley et Rolland 1989).

Proinflammatorische Immunparameter wie IL-6 und CRP gelten als Prädiktoren für kardiale Morbidität und Mortalität (Ridker et al 2000).

Bipolare Patienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 2-4fach erhöhtes Risiko, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln (Penninx et al 2001), und ein ebenfalls 2-4fach erhöhtes Risiko an dieser zu versterben (Kaufmann et al 1999).

Auch in den Komorbiditäten bipolarer Störungen spiegeln sich also die komplexen

Wechselwirkungen zwischen affektiven Störungen, dem Immunsystem, dem endokrinen und zentralem Nervensystem wider.

Es werden wohl noch zahlreiche klinische Studien mit hohen Fallzahlen und idealerweise unbehandelten Patienten notwendig sein, um die Zusammenhänge ganz zu verstehen und um zeigen zu können, welche Rolle Zytokine in der Pathophysiologie bipolarer Störungen spielen.

In kommenden Studien wären eine ausführliche körperliche Untersuchung, Differentialblutbild, EKG und Glukosetoleranztest sinnvolle Ergänzungen, um Aussagen über möglicherweise bestehende Komorbiditäten bei bipolaren Patienten machen zu können und ihre Prävalenz und ihren Einfluss auf den Immunstatus beschreiben zu können.

Wir konnten in unserer Studie zwar keinen Zusammenhang zwischen Längsschnittcharakteristika wie Rapid Cycling und Psychotischen Symptomen und einer veränderten Immunreaktion erkennen. Allerdings zeigt sich eine signifikante Erhöhung von IL-6 in der Gruppe der Patienten, die einen oder mehrere Suizidversuche unternommen hatten. Das Ergebnis könnte darauf hinweisen, dass es nur bei bestimmten Subgruppen von bipolaren Patienten Immunveränderungen gibt und diese weder „state-“ noch „trait- dependent“ sind, sondern mit der Schwere oder dem Verlauf der Erkrankung assoziiert sind.

Sollte sich diese Annahme bestätigen, wären proinflammatorische Immunmediatoren wie Interleukin-6 und CRP nicht Prediktoren für die Schwere der Manie, sondern für die Schwere des Langzeitverlaufes der Erkrankung. Interessanterweise sind diese beiden Parameter auch Prediktoren für die koronare Herzkrankheit. Es stellt sich daher die Frage, ob Patienten mit schweren Verläufen der bipolaren Störungen auch häufiger an Komorbiditäten wie der koronaren Herzkrankheit oder Typ II Diabetes leiden.

Die Gruppe der bipolaren Störungen umfasst ein breites, heterogenes Spektrum verschiedener Symptome. Teilweise zeigt sich dabei eine Überlappung mit anderen Krankheitsbildern wie beispielsweise der Schizophrenie und so fällt eine Abgrenzung der Schizophrenie von affektiven Episoden mit psychotischen Symptomen teilweise schwer (Mühlbacher 2009).

Im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, die keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von psychotischen Episoden und Veränderungen von immunologischen Parametern zeigt, stehen Studien bei schizophrenen Patienten (Maes et al 1994, Maes

et al 1995, Liu et al 2004). Hier zeigte sich eine Erhöhung von sIL-2R. Es bleibt daher weiter zu untersuchen, wo die Grenze zwischen den beiden Krankheitsbildern liegt und ob es nicht vielleicht einer Überarbeitung der Diagnosekriterien bedarf. Möglich wäre auch, dass sich hinter dem Krankheitsbild der bipolaren Störung mit ihren vielfältigen Erscheinungsformen verschiedene Krankheitsbilder verbergen, möglicherweise auch mit unterschiedlicher Ätiologie, die die widersprüchlichen Ergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem Immunsystem erklären könnten. Die Hypothese, dass sich inflammatorische Veränderungen nur bei einem Teil der Patienten mit bipolarer Störung finden, könnte auch die Ergebnisse von Studien erklären, die die Wirkung antiinflammatorischer Medikamente bei Patienten mit affektiven Störungen untersuchten.

Raison et al (2013) führten eine Studie durch mit Infliximab, einem TNF- α Antagonisten, und untersuchten den Effekt auf depressive Symptome bei Patienten mit therapieresistenter Depression. Miteingeschlossen wurden auch bipolar depressive Patienten. Hier zeigte sich keine signifikante Besserung der Symptome durch die Therapie mit Infliximab in der gesamten Patientengruppe, jedoch in der Gruppe der Patienten mit initial erhöhtem hs-CRP.

Auch andere antiinflammatorische Medikamente wie Acetylsalicylsäure (ASS), COX-2-Hemmer, mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Minocycline zeigen, als Ergänzung zu herkömmlichen Medikamenten, vielversprechende Wirkung bei Patienten mit affektiven Störungen (Rosenblatt et al 2013).

ASS ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) was zu einer Hemmung von Prostaglandin und damit zu einer Verminderung von TNF- α und IL-6 führt (Vane et Botting 2003). Bislang durchgeführte Studien zeigen in Kombination mit herkömmlichen Antidepressiva eine höhere Remissionsrate bei unipolaren (Mendlewicz et al 2006) und einen niedrigeren Medikamentenwechsel bei bipolaren Patienten in Kombination mit Lithium (Stolk et al 2010).

Celecoxib ist ein weiteres NSAR, das die Produktion von Prostaglandinen und von Zytokinen hemmt und damit eine mögliche komplementäre Therapieoption für affektive Störungen zu sein scheint. Einige klinische und präklinische Studien zeigten ein verbessertes Ansprechen auf die Therapie mit Antidepressiva und eine Verminderung von IL-6 und IL-1 β durch die komplementäre Gabe von Celecoxib im Vergleich zur Standardtherapie allein (Goldstein et al 2009, Maes et al 2012)

Minocycline ist ein tetrazyklisches Antibiotikum, das antiinflammatorische, antioxidative und neuroprotektive Eigenschaften zu haben scheint und daher ebenfalls Potential besitzt in der Behandlung von affektiven Störungen (Soczynska et al 2009).

Auch mehrfach-ungesättigte-Fettsäuren zeigten durch eine Hemmung von proinflammatorischen Zytokinen ein deutlich besseres Ansprechen auf herkömmliche Therapien bei unipolarer (Gertsik et al 2007) und bipolarer Depression (Berger et al 2007).

Sollten sich TNF- α -Antagonisten und andere immunmodulatorischen Medikamente in der Therapie bipolarer Störungen bewähren, wären Medikamente gefunden, die nicht nur die Symptome behandeln, sondern auch an möglichen pathophysiologischen Mechanismen ansetzen.

Trotz der teilweise widersprüchlichen Ergebnisse zeigen die bislang durchgeführten Studien, dass die bipolare Störung als multisystemische Erkrankung zu verstehen ist, die nicht nur Einfluss nimmt auf die Stimmung, sondern auch mit kognitiven, endokrinen, vegetativen und immunologischen Veränderungen einhergeht (Barbosa et al 2014).

Proinflammatorische Zytokine scheinen hierbei durch ihren vielfältigen Einfluss auf Neurotransmitter, Mikrogliazellen und Neuroplastizität nicht nur in der Entstehung der bipolaren Störung eine Schlüsselrolle einzunehmen, sondern auch den progredienten Verlauf der Erkrankung, mit einer Erhöhung der Episodenfrequenz, zunehmender Therapieresistenz und kognitiven Einschränkungen, entscheidend zu beeinflussen (Barbosa et al 2014).

Umso wichtiger scheinen weitere Studien, um diese hochprävalente und vielschichtige Erkrankung zu verstehen und daraus möglicherweise neue und vielleicht auch individuellere Therapien und Präventivmassnahmen zu entwickeln.

Obwohl es in den letzten Jahren große Fortschritte gab in der medikamentösen Behandlung bipolarer Patienten, ist die Zahl der nicht remittierten Patienten mit wiederkehrenden affektiven Episoden hoch.

Mit den bislang durchgeführten Studien zu immunologischen Veränderungen bei Patienten mit bipolarer Störung scheint ein erster Schritt gemacht zu sein auf einem

neuen Weg, an dessen Ende ein besseres Verständnis und die Möglichkeit neuer Therapien liegen könnte. Therapien, die nicht nur die Symptome behandeln, sondern an den Ursachen der Krankheit ansetzen. Damit könnte der progrediente Verlauf einer Erkrankung aufgehalten werden, die für jeden einzelnen der Betroffenen mit grossem Leid und zunehmenden Einschränkungen verbunden ist.

Eine Erkrankung, die weltweit Millionen von Menschen betrifft.

V. Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien zur Pathophysiologie der bipolaren Störung durchgeführt in der Annahme, dass das Immunsystem in enger Interaktion mit dem zentralen Nervensystem an der Entstehung bipolarer Störungen beteiligt ist. Bei teilweise widersprüchlichen Ergebnissen herrschte weitgehende Übereinstimmung im Nachweis einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 1 β , Interleukin-6 und Tumornekrose Faktor und damit einer Aktivierung des Immunsystems bei bipolaren Patienten, insbesondere in den Phasen der Manie.

Wir konnten diesen Zusammenhang nicht uneingeschränkt bestätigen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten keine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine bei bipolaren Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es konnten auch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der manischen, depressiven und euthymen Patientengruppe gefunden werden.

Allerdings zeigte sich eine Korrelation zwischen dem proinflammatorischen Zytokin Interleukin-6 und der Schwere der manischen Symptome.

Ausserdem fand sich eine signifikante Erhöhung von Interleukin-6 in der Patientengruppe, die einen oder mehrere Suizidversuche begangen hatten.

Die Frage wie das Immunsystem an der Entstehung bipolarer Störungen beteiligt ist, lässt sich noch lange nicht abschließend beantworten. Wir sind jedoch, auch aufgrund unserer Untersuchung, davon überzeugt, dass ein solcher Zusammenhang besteht.

Es werden wohl noch zahlreiche weitere Studien notwendig sein, um den Kreislauf und die Wechselwirkungen zwischen Immunsystem, zentralem Nervensystem und endokrinologischem System bei bipolaren Patienten gänzlich zu verstehen. Und vielleicht liegt in diesem Verständnis auch die Möglichkeit einer Therapie, die nicht nur an den Symptomen, sondern an den Pathomechanismen dieser komplexen und hochprävalenten Krankheit ansetzt.

VI. Literaturverzeichnis

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2012): Cellular and molecular immunology. 7th ed. Philadelphia, PA; Elsevier Saunders.

Akiskal HS (1996): The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. J Clin Psychopharmacol 16: 4S-14S

Akiskal HS (2002): Classification, Diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review .

In: Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N, eds. Bipolar disorder. Chichester, England: John Wiley

Altindag, A (2001): Interferon – alpha – induced mood disorder with manic features General Hospital Psychiatrie 23: 168-170

Altmann EG, Hedeker D, Peterson JL, Davis JM (1997):
The Altman Self-Rating Mania Scale.
Biol Psychiatry 42: 948 - 955

Altshuler LL, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K (2000):
An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia.
Biol Psychiatry 48: 147-162

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4th edition, Text Revision 2000.

American Psychiatric Association (1994): Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder.
Am J Psychiatry

- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W (2003):
Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for
bipolar –II, minor bipolar disorders and hypomania.
J Affect Disord 73: 133-146
- Anisman H, Griffith J, Merali Z (1999): Endocrine and cytokine correlates of major
depression and dysthymia with typical or atypical features.
Mol Psychiatry 4: 109-111
- Anisman H, Ravindran AV, Griffith J, Merali Z (1999):
Interleukin-1 β production in dysthymia before and after pharmacotherapy.
Biol Psychiatry 46: 1649-1655.
- Asnis et de la Garza (2005): Interferon-induced depression: strategies in treatment.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 29: 808-818
- Azorin JM, Aubrun E, Bertsch J, Reed C, Gerard S, Lukasiewicz M (2009):
Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at
baseline and 24 months- European mania in bipolar longitudinal evaluation of
medication.
BMC Psychiatry 9: 33
- Bai YM, Su TP, Tsai SH, Chiou WF, Li CT, Tu PC, Chen MH (2014): Comparison of
inflammatory cytokine levels among type I/ type II and manic/ hypomanic/ euthymic/
depressive states of bipolar disorder.
J Affect Disord 166: 187-192
- Baldessarini RJ (2000): A plea for integrity of the bipolar disorder concept.
Bipolar Disord 2: 3-7
- Baldessarini RJ (2002): Treatment research in bipolar disorder: issues and
recommendations. CNS Drugs 16: 721-729

Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J (2003): Treatment latency and previous episodes: relationships to pre-treatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders.

Bipolar Disord 5: 169-179

Banks WA, Kastin AJ (1997): Relative contributions of peripheral and central sources to levels of IL-1alpha in the cerebral cortex of mice: assessment with species-specific enzyme immunoassays.

J Neuroimmunol 79: 22-28

Barbosa IG, Huguet RB, Mendonca VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, Teixeira AL (2011): Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder.

Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscj 261 (2): 139-143

Barbosa I, Rocha N, Huguet R, Ferreira R, Salgado J, Carvalho L, Pariante C, Teixeira A (2012): Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers.

Journal of Affective Disorders 151-155

Barbosa IG, Machado-Vieira R, Soares JC, Teixeira AL (2014): The Immunology of Bipolar Disorder.

Neuroimmunomodulation 21:117-122

Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R, Teixeira AL (2014): Cytokines in Bipolar Disorder: Paving the Way for Neuroprogression.

Neural Plasticity

Basanth KK, Jacob R, Jacob KS (2007): Mania associated with interferon-alpha 2b treatment.

J Postgrad Med 52: 207-209

Bauer M, Adli M, Juckel G, Mavrogiorgou P, Müller DJ, Neuhaus K, Pfennig A, Priller J, Ricken R, Sasse J, Scharnowski S, Scheuch K, Stamm T, Ströhle A, Sutej I, Trendelenburg M, Wiethoff K (2005): Neurobiologie und Therapie bipolarer Erkrankungen.

Uni Med

Bauer et Pfennig (2005): Bauer M, Pfennig A: Epidemiology of bipolar disorders
Epilepsia 46: 8-13

Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt- Aguiar B, Kapczinski F, Soares JC (2014):
Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder.
J Psychiatr Res 56: 18-27

Baune T, Konrad C, Grotegerd D, Suslow T, Birosova E, Ohrmann P, Bauer J, Arolt V, Heindel W, Domschke K, Schöning S, Rauch AV, Uhlmann C, Kugel H, Dannlowski U (2012): Interleukin-6 gene (IL-6) a possible role in brain morphologie in the healthy adult brain.
J Neuroinfl 9: 125- 134

Beck AT, Ward CH, Mendelson M (1961):
An inventory for measuring depression.
Arch Gen Psychiatry 46: 561-571

Belmaker RH (2004) : Bipolar Disorder.
N Engl J Med 351: 476-486

Benedetti F, Lucca A, Brambilla F, Colombo C, Smeraldi E (2002):
Interleukin-6 serum levels correlate with response to antidepressant sleep deprivation and sleep phase advance.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 26: 1167-1170

Berger GE, Proffitt TM, Mc Conchie M, Yuen H, Wood SJ, Amminger GP et al (2007):

Ethyleicosapentaenoic acid in first episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial.

J Clin Psychiatry 68: 1867-1875

Bilbo SD, Schwarz J (2009): Early-life programming of later-life brain and behaviour: a critical role for the immune system.

Behav Neurosci Vol.3, 1-14

Blumer D (2002): The illness of Vincent van Gogh.

American Journal of Psychiatry 159: 519-526

Bosetti F, Rintala J, Seemann R et al (2002): Chronic lithium downregulates cyclooxygenase-2 activity and prostaglandin E(2) concentration in rat brain.

Mol Psychiatry 7: 845-850

Bosetti F, Weerasinghe GR, Rosenberger TA et al (2003): Valproic acid down-regulates the conversion of arachnoid acid to eicosanoids via cyclooxygenase-1 and -2 in rat brain.

J Neurochemistry 85: 690-696

Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN (2004):

Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment.

J Affect Disord 82: 309-313

Bouhuys AL, Flentge F, Oldehinkel AJ, van den Berg MD (2004):

Potential psychosocial mechanisms linking depression to immune function in elderly subjects.

Psychiatry Res 127: 237-245

Boyum A, Wiik P, Gustavsson E, Veiby OP, Reseland J, Haugen AH et al (1999): The effect of strenuous exercise, calorie deficiency and sleep deprivation on white blood cells, plasma immunoglobulins and cytokines.

Scand J Immunol. 43: 228-235

Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HD, Charney DS (2000): Hippocampal volume reduction in major depression.

Am J Psychiatry 157: 115-118

Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, Suppes T, Denicoff KD, Leverich GS, Post RM, Drexhage HA (2003) : High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder.

Biol Psychiatry 53: 157-165

Brindley DN, Rolland Y (1989): Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis.

Clin Sci 77: 453-461

Brietzke E, Kapczinski F (2008): TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32: 1355-1361

Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Vargas AE, Chies JA, Kapczinski F (2009): Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder.

J Affect 116: 214-217

Brunnhuber S, Frauenknecht S, Lieb K (2005):

Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie.

Urban und Fischer

Campbell IL, Abraham CR, Masliah E, Kemper P, Inglis JD, Oldstone MB, Mucke L: Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin -6.

Proc Natl Acad Sci 90: 10061-10065

Caruso C, Candore G, Cigna D, Colucci AT, Modica MA (1993): Biological significance of soluble IL-2 receptor.

Med Inflamm 2: 3-21

Chesnokova V, Melmed S (2002): Minireview: neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by gp 130 signaling molecules.

Endocrinology 143: 1571-1574

Coppen AJ (1967) : The biochemistry of affective disorders.

Br J Psychiatry 113: 1237-1264

Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, da Silveira LE, Goncalves CA, Kapczinski F (2008): Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder.

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 258: 300-304

Deuschle M, Schweiger U, Gotthard U et al (1998): The combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone stimulation test is more closely associated with features of diurnal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system than the dexamethasone suppression test.

Biol Psychiatry 43: 762-766

Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. DSM-IV

American Psychiatric Association (1994)

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R (2007): Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31: 952-955

Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-nieuwenhuijzen L, Beumer W, Versnel MA; Drexhage HA (2010): The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder.

Expert Rev Neurother 10: 59-76

Dunn AJ, Wang J, Ando T (1999): Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress.
Adv Exp Med Biol 461: 117-127

Elhwuegi AS (2004) : Central monoamines and their role in major depression.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28: 435-451

Eyre HA, Lavretsky H, Kartika J, Qassim A, Baune BT (2016): Modulatory Effects of Antidepressant Classes on the Innate and Adaptive Immune System in Depression.
Pharmacopsychiatry 49: 85-96

First M, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB (1998) : Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorder.
Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York

Forsthoffe A, Grunze H (2005) : Ursachen bipolarer Erkrankungen.
Forschungsansätze und Hypothesen.
DNP

Ford DE, Erlinger TP (2004): Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.
Arch Intern Med 164: 1010-1014

Ganguli R, Brar JS, Solomon W, Chengappa KN, Rabin BS (1992):
Altered interleukin-2 production in schizophrenia : association between clinical state and autoantibody production
Psychiatrie Res 44: 113-123

Gertsik L, Poland RE, Bresee C, Rapoport MH (2012): Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder.
J Clin Psychopharmacol 32: 61-4

Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, Nierenberg AA, Sachs GS (2009): Manic symptoms during depressive episodes in 1.380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD.
Am J Psychiatry 166: 173-181.

Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS (2009):
Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature.
J Clin Psychiatry 70: 1078-1090

Goodwin FK, Jamison KR (1990) : Manic-depressive illness.
New York: Oxford University Press

Grande I, Magalhaes PV, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo GD, Rosa AR, Gama CS, Kapczinski F, Vieta E (2014): Staging bipolar disorder: clinical, biochemical and functional correlates.
Acta Psychiatr Scand 129: 437-444.

Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ (2010):
Cytokine levels in euthymic bipolar patients.
J Affect Disord 126: 458-462

Haack M., Hinze-Selch D., Fenzel T, Kraus T, Khn M, Schuld A (1999): Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. J. Psychiatr. Res 33: 407-418
Hamilton M (1967): Development of a rating scale for primary depressive illness.
British Journal of Social and Clinical Psychology

Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA (2003): Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder.
J Clin Psychiatry 64: 161-174

Hoge J, Yan I, Janner N, Schumacher V, Chalaris A, Steinmetz OM, Engel DR, Scheller J, Rose-John S, Mittrucker HW: IL-6 controls the innate immune response against *Listeria monocytogenes* via classical IL-6 signaling.

J Immunol 190 : 703-711

Hope S, Dieset I, Agarzt I, Steen N, Ueland T, Melle I, Aukrust P, Andreassen O (2011): Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia.

Journal of Psychiatric Research 45: 1608-1616

Hornberg M, Arolt V, Wilke I, Kruse A, Kirchner H (1995):

Production of interferons and lymphokines in leucocyte cultures of patients with schizophrenia

Schizophr. Res. 15: 237-242

Hornig M, Goodman DBP, Kamoun M, Amsterdam JD (1998): Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes.

J Affect Disord 49: 9-18

Huang T-L, Lin F-C (2007): High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31: 370-372

ICD-10 classification of mental and behavioural disorders.

Clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Genua (1992)

Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Maturbara T, Hayashi T, Furukawa S (2000):

Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF KappaB.

Brain Res 857, 246-251

John CD, Buckingham JC (2003): Cytokines: regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis.

Current Opinion in Pharmacology 3: 78-84

Jonas BS, Brody D, Roper M, Narrow WE (2003) : Prevalence of mood disorders in a national sample of young American adults.

Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 38: 618-624

Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M et al (2001): Plasma concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6, soluble interleukin-2-receptor and tumor necrosis factor- α of depressed patients in Japan.

Neuropsychobiology 43: 59-62

Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant' Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, Berk M (2009): The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33: 1366-1371

Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, Moreira JC, de Bittencourt Pasquali MA, Fries GR, Quevedo J, Gama CS, Post R (2011): Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder.

J Psychiatr Res 45: 156-161

Kauer-Sant' Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN (2009): Brain derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early - vs. late-stage bipolar disorder.

J Neuropsychopharmacol 12: 447-458.

Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussmann EJ et al (1999): Relation between myocardial infarction, depression, hostility and death.

Am Heart J 138: 549-554

Kelley K, Bluth R, Dantzer RJ (2003): Cytokine-induces sickness behaviour.

Brain Behav Immun 17: 112-118

Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, Licino J (2002): The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs.

Mol Psychiatry 7: 1107-1114

Kim YK, Myrint AM, Lee BH, Han CS, Lee SW, Leonard BE et al (2004): T-helper types 1, 2 and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients.

Psych. Res. 129: 267-272

Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH (2007):

Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder.

J Affect Disord 104: 91-95

Kirch et Wyatt (1991): Interferon and immunoglobulin G as immunological markers in chronic schizophrenia.

In E.Kurstak (ed.), Psychiatry and biological factors . Plenum New York

Klermann GL (1981): The spectrum of mania

Comp Psychiatry 22: 11-20

Knijff et al (2006): A relative resistance of T-cells to dexamethasone in bipolar disorder.

Bipol Disord 8: 740-750

Knijff et al (2007): An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. Bipol Disord 9: 743- 753

Krishnan KR (2005): Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder.

Psychosm Med 67: 1-8

Kronfol et Remick (2000): Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatrie

Am J Psychiatrie 157: 683-694

Kubera M, Kenis G, Bosmans E et al (2000): Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state after remission.

Pol J Pharmacol 52: 237-241

Kunz M, Creséser KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, Belmonte-de-Abreu PS, Kauer-Sant'anna M, Kapczinski F, Gama CS (2011):

Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF-alpha in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and antiinflammatory balance.

Rev Bras Psiquiatr vol.33 no.3

Kupferschmidt DA, Zakzanis KK (2011): Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: quantitative evidence from the neuroimaging literature: Psychiatry Res 193: 71-79

Lanquillon S, Krieg JC, Ling-Abu-Schach U, Vedder H (2000): Cytokine production and treatment response in major depressive disorder.

Neuropsychopharmacol 22 : 370-379.

Lee H-j, Rapoport S et al (2008): Chronic administration of lamotrigine downregulates COX-2mRNA and protein in rat frontal cortex.

Neurochem Res 33: 861-866

Legros S, Mendlewicz J, Wybran J (1985): Immunglobulins, autoantibodies, other serum protein fractions in psychiatric disorders.

Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 235: 9-11

Lieb J (2004): The immunostimulating and antimicrobial properties of lithium and antidepressants.

J Infect 49: 88-93

Lindquist D, Janelidze S, Hagell P (2009): Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity.

Biol Psychiatry 66: 287-292

Lowe GD (2005): Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease.

J Thromb Haemost 3: 1618-1627

Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ (2004):

Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder

J.Neuroimmunol 150: 116-122

Maes M, Bosmans E, Suy E et al (1991): Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 β and soluble interleukin-2 receptor production.

Acta Psychiatr Scand 84: 379-386

Maes M, Scharpe S, Meltzer HY et al (1993): Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression.

Psychiatry Res 34: 690-701

Maes M, Meltzer HY, Bosmans E (1994): Immune-inflammatory markers in schizophrenia: Comparison to normal controls and effects of clozapine.

Acta Psychiatrica Scandinavia 89: 346-351

Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY (1995):

Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. J Psychiatr Res 29: 141-152

Maes M, Meltzer H, Bosmans E, Begmans R, Vandoolaeghe E, Rajan R, Desnyder R (1995): Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6-receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor in major depression.

J Affect Disord. 34: 301-309

Maes M (1997) : The immune pathophysiology of major depression.

In Honig A, van Praag edit.: Depression, Neurobiological, Psychopathological and Therapeutic Advances.

Maes M (1999): Major depression and activation of the inflammatory response system.
Adv Exp Med Biol 461:25-46

Maes M, Song C, Lin AH et al (1999): In vitro immunoregulatory effects of lithium in healthy volunteers.
Psychopharmacol 143(4):401-407

Maes M, Chiavetto LB, Bignotti S, Tura GJB, Pioli R, Boin F et al (2000): Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics.
Eur Neuropsychopharmacol 10: 119-124

Maes M, Bocchio L, Bignolatti S, Battisa GJ, Pioli R, Boin F et al (2002): Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukaemia inhibitory factor receptor.
Schiz Res 54: 281-291

Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R (2012): The new „5-HT“ hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35: 702-721

Marneros A (1999): Handbuch der unipolaren Erkrankungen.
Thieme Stuttgart, New York

Mazzone L, Mungo D (2007): Hypomanic mood in a child patient treated with interferon-alpha 2a: case report.

Brain Dev 29: 666-669

Mc Afoose J, Baune BT (2009): Evidence for a cytokine model of cognitive function

Neurosci Biobehav Rev 33, 355-366

Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N (2006):

Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study.

Int Clin Psychopharmacol 21: 227-231.

Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U, Dilling H, John U (2000): Lebenszeitprävalenz psychischer Störungen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung.

Nervenarzt 71: 535-542

Meyers CA (2000): Neurocognitive dysfunction in cancer patients.

Oncology 14, 75-79

Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashravi M (2013): Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies.

Biol Psychiatry 74: 15-25

Montgomery SA, Asperg M (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change.

Br J Psychiatry

Mulla A, Buckingham JC (1999): Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal-axis by cytokines.

Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 13: 503-521

Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L (2012): Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis.

J Affective Disord 144: 16-27

Munkholm K, Vestergaard Braüner J, Vedel Kessing L, Vinberg M (2013): Cytokines in bipolar disorder vs healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis .
J Psychiatr Res 47: 1119-1133

Munkholm K, Weikop P, Vedel Kessing L, Vinberg (2014): Elevated levels of IL-6 and IL-18 in manic and hypomanic states in rapid cycling bipolar patients.
Brain, Behaviour and Immunology 43: 205-213

Murphy DL, Goodwin FK, Bunney WE (1971): Leucocytosis during lithium treatment.
Am J Psychiatry 127: 1559-1561

Mühlbacher M (2009): Bipolare Erkrankungen
Unimed Science

Nava H, Takei N (2006): Recent progress in animal modeling of immune inflammatory processes in schizophrenia: implication of specific cytokines.
Neurosci Res 56, 2-13

Nasaar A, Azab AN (2014): Effects of Lithium on Inflammation.
ACS Chem Neurosci 5: 451-458

Neveu PJ, Liege S (2000): Mechanisms of behavioural and neuroendocrine effects of interleukin-1 in mice.
Ann N Y Acad Sci 917: 175-185

O`Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG (2006):
Cytokine profiles in bipolar affective disorder : focus on acutely ill patients.
J Affect Dis 90: 263-267

Oquendo MA, Waternaux C, Brodsky B, Parsons B, Haas GL, Malone KM, Mann JJ (2000): Suicidal behaviour in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters.

J Affect Disord 59: 107-117.

Oquendo MA et Mann JJ (2001): Identifying and managing suicide risk in bipolar patients.

J Clin Psychiatry 62 Suppl 25: 31-34.

Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, Pavon L (2007): Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. Bipol Disord 9: 596-602

Pae CU, Lee KU, Han H et al (2004): Tumor necrosis factor alpha gene G308A polymorphism associated with bipolar I disorder in the Korean Population.

Psychiatry Res 125: 65-68

Padmos RC, Hillegers MHJ, Kniff EM et al (2008): A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes.

Arch Gen Psychiatry 65: 395-407

Penkowa M, Moos T, Carrasco J, Hadberg H, Molinero A, Bluethmann H, Hidalgo J (1999): Strongly compromised inflammatory response to brain injury in interleukin-6-deficient mice.

Glia 25: 343-357

Penninx BW, Bekman AT, Honig A et al (2001): Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study.

Gen Psychiatry 58: 221-227

Plata-Salaman C, Turrin N (1999): Cytokine interactions and cytokine balance in the brain: relevance to neurology and psychiatry.

Mol Psychiatry 4: 302-306

Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J (1996): Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels.

J Clin Psychopharmacol 16: 403-409

Pollmächer T, Haack M, Schuld A et al (2000): Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks.

J Psychiatr Res 34: 369-382.

Raison CL, Capuron L, Miller AH (2006): Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression.

Trends Immunol 27: 24-31

Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P (2013):

A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers

JAMA Psychiatry 70: 31-41

Raison CL, Miller AH (2013): Do Cytokines really sing the blues?

Cerebrum 10

Rao JS, Lee HJ, Rapoport SI et al (2008): Mode of action of mood stabilizers: is the arachidonic acid cascade a common target?

Mol Psychiatry 15: 602-614

Rapaport MH, Mc Allister CG, Kim YS, Han JH, Pickar D, Nelson DL et al (1994): Increased serum soluble interleukin-2-receptors in Caucasian and Korean schizophrenic patients

Biol. Psychiatrie 35: 767-771

Rapaport MH (1994): Immune parameters in euthymic bipolar patients and normal volunteers.

J Affect Disord 32: 149-156

Rapaport MH, Guylai L, Whybrow P (1999): Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment.

J Psychiatr Res 33: 335-340

Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A et al (2001): Cytokine- associated emotional and cognitive disturbances in humans.

Arch Gen Psychiatry 58: 445-452

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE et al (2000): C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.

N Engl J Med 342: 836-843

Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS (2013): Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 53: 23-34

Rosenblat JD, McIntyre RS (2015): Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction?

Act Psych Scand; Early View, Online Version

Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S (2016): The role of Interleukin-6 signaling in nervous tissue.

Biochim et Biophys Acta 1863: 1218- 1227

Rothstein G, Clarkson DR, Larsen W, Grosser BI, Athens JW (1978): Effect of lithium on neutrophil mass and production.

N Engl J Med 298: 178-180

Rothenberg A (2001): Bipolar illness, creativity and treatment

Psychiatric Quarterly (Hinweis auf Bipolare Störung Edvard Munchs)

Rothermund M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H (2001): Production of cytokines in acute schizophrenic psychosis.

Biol Psychiatry 40: 1294-1297

Rothwell NJ (1996): Cytokines in the Nervous System. Georgetown, Tex., PG Landes

Rothwell NJ, Luheshi G (1994): Pharmacology of interleukin 1-actions in the brain.
Adv Pharmacol 25:1-40

Rybakowski JK (2000): Antiviral and immunomodulatory effect of lithium.
Pharmacopsychiatry 33: 159-164

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME (2007): Effectiveness of Adjunctive Antidepressant Treatment for Bipolar Depression.
New England Journal of medicine 356:1711-1722

Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M (2005) : Cytokines and major depression.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 29: 637-638

Schildkraut JJ (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence.
Am J Psychiatry 7: 524-533

Sluzewska A, Rybakowski J, Laciak M et al (1995): Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine.
Ann N Y Acad Sci 762: 474-476

Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E et al (1996): Indicators of immune activation in major depression.
Psychiatry Res 64: 161-167

Soczynska JK, Kennedy SH, Goldstein BI, Lachowski A, Woldeyohannes HO, Mc Intyre RS (2009): The effect of tumor-necrosis factor antagonists on mood and mental health-associated quality of life: Novel hypothesis- driven treatments for bipolar depression?
Neurotox 983: 1-25

Soderlund J, Olsson SK, Samuelsson M et al (2011): Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 ss in bipolar disorder.

J Psychiatry Neurosci 36: 114-118

Spitzer R, Williams JBW, Gibbon M, First MB (1992):

User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV.

American Psychiatric Association

Stolk P, Souverein PC, Wilting I, Leufkens HG, Klein DF, Rapoport SI et al (2010):

Is aspirin useful in patients on Lithium? A pharmacoepidemiological study related to bipolar disorder.

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 82: 9-14.

Su KP, Leu SYL, Yang YY, Shen WW, Chou YM, Tsai SYM, Tsai SY (2002):

Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 in bipolar mania and subsequent remission.

J Affect Disord 71: 205-209

Suarez EC, Krishnan RR, Lewis JG (2003): The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men.

Psychosom Med 65: 362-368

Suarez EC (2004): C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults.

Psychosom Med 66: 362-368

Sublette, Oquendo, Mann (2006) : Rational approaches to the neurobiologic study of youth at risk for bipolar disorder and suicide

Bipolar Disorders 8: 526-542

Taylor V, Mac Queen G (2006): Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review.

J Clin Psychiatry 67: 1034-1041

Thomas AJ, Davis S, Morris C (2005): Increase in interleukin-1 β in late life depression.

Am J Psychiatry 162: 175-177

Tonin PT, Valvassori S, Lopes-Borges J, Mariot E, Varela RB, Teixeira AL, Quevedo J (2014): Effects of ouabain on cytokine/chemokine levels in an animal model of mania.

J Neuroimmunol 276: 236-239

Tsai SY, Lee JC, Chen CC, Chen J, Cha WS, Chen KP (1997): Co-existing physical illnesses in help-seeking patients of bipolar disorder.

Taiwanese J Psychiatry

Tsai SY, Chen KP, Yang YY, Chen CC, Lee JC, Singh VK, Leu SJ (1999) : Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania.

Biol Psychiatry 45: 989-994

Tsai SY, Chen KP, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ (2001):

Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania.

J Affect Dis 64: 185-193

Tsai SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH (2012):

Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder.

J Affect Disord 136: 110-116

Turnbull AV, Rivier CL (1999): Regulation of the hypothalamic-pituitary–adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action.

Physiol Rev 79: 1-71

Vane JR, Botting RM (2003): The mechanism of action of aspirin.
Thromb Res 110: 255-8

Van den Ameele S, van Diermen L, Staels W, Coppens V, Dumont G, Sabbe B, Morrens M (2016): The effect of mood stabilizing drugs on cytokine levels in bipolar disorder: A systematic review.
J Affect Disord 203: 364-373

Verotti A, Basciani F, Trotta D, Greco R, Morgese G, Chiarelli F (2001): Effect of anticonvulsant drugs on interleukin- 1, -2 and -6 monocyte chemoattractant protein- 1.
Clin Exp Med 1: 133-136

Wadee AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M (2002): Serological observations in patients suffering from acute manic episodes.
Hum Psychopharmacol 17: 175-169

Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH (2004):
Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder.
Br J Psychiatry 184: 496-502

Weissmann MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK (1996): Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder.
JAMA 276: 293-299

Wieck A, Grassi-Oliviera R, Hartmann do Prado C, Rizzo LB, Schommer de Oliveira A, Kommers-Molina J, Viola TW, Vieira ELM, Teixeira AL, Bauer ME (2014):
pro-inflammatory cytokines and soluble receptors in response to acute psychosocial stress: Differential reactivity in bipolar disorder.
Neuroscience Letters 580: 17-21

Wormer EJ (2002): Bipolar. Leben mit extremen Emotionen. Depression und Manie. – Ein Manual für Betroffene und Angehörige, München

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978):
A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity.
Br J Psychiatry

Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh DA, Manji HK:
(2007): Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute
mania: a pilot study
Bipol Disord 9: 561-570

Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GW, Shen YC (2002): Elevated interleukin-2,
interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association
with psychopathology.
Schizophr Res 57: 247-258

Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC (2004): Changes in serum
interleukin-2, - 6 and -8 levels before and during treatment with risperidone and
haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia.
J Clin Psychiatry 65: 940-947

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jule Kling, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „ Immunologische Veränderungen bei Patienten mit bipolar affektiver Störung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein Dank gilt allen voran den Patienten der Spezialsprechstunde für Bipolare Störungen der Charité, Campus Mitte, für Ihre Bereitschaft an meiner Studie teilzunehmen. Sie haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Schäfer und Herrn Dr. Thomas Stamm für die Betreuung meiner Arbeit, das Korrekturlesen, die Ratschläge und Anregungen; Herrn Dr. Meisel und seinen Mitarbeitern vom Institut für Immunologie der Charité für die Einführung in die Methoden der Immunologie und sein offenes Ohr für unzählige Fragen.

Von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Zürich geht mein grosser Dank an Herrn Prof. Dr. Klaghofer für die statistische Beratung und seine Bereitschaft mich einzuführen in die Grundlagen der Statistik. Und an Dr. Sönke Böttger für sein statistisches Wissen, seine Hilfsbereitschaft und die Grosszügigkeit mit der er mir seine Zeit zur Verfügung gestellt hat.

An Susanne, die so vieles davon erst möglich gemacht hat. Danke für Eure Begleitung bei den letzten, wichtigen Schritten.

Ich danke Herrn Martin Zobel, der mir mit grosser Geduld und Sorgfalt bei allen Computer Problemen zur Seite stand, ohne zu ahnen, wie wichtig und unersetzlich seine Hilfe für mich war.

Meinem Vater danke ich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens und den ruhigen Ort zum Schreiben; meiner Mutter für ihre unermüdete Begeisterung für diese Arbeit, ihre Anteilnahme und ihre Unterstützung; Berti für seinen Zuspruch und seine Hilfe auf seine ganz eigene Art und Kinderweise, seine Zauberkräfte, Glücksbringer und dafür, dass er meine Welt immer wieder auf den Kopf stellt und mich zum Lachen bringt.

Ulrike Fischer und Herrn Dr. Karl-Heinz Reiche, meinem ersten Lehrer an der Charité und meinem Mentor, bin ich dankbar für ihre Unterstützung und ihren Glauben an mich in den ersten Studienjahren; ohne sie wäre ich nicht dort, wo ich heute bin.