

Aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim

Medizinische Fakultät Mannheim

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

(Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Meyer-Lindenberg)

Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der
Hospitalisierungsrate und -dauer bei Patienten mit einer
affektiven Störung

Inauguraldissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades

der

Medizinischen Fakultät Mannheim

der Ruprecht-Karls-Universität

zu

Heidelberg

vorgelegt von

Bernhard Schaupp

aus

Lohr am Main

2022

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: apl. Prof. Dr. Michael Deuschle

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 EINLEITUNG.....	6
1.1 Affektive und somatische Erkrankungen	8
1.2 Affektive Störungen und das kardiovaskuläre Risiko	9
1.3 Gemeinsamkeiten in der Pathogenese.....	12
1.3.2 Stress.....	13
1.3.3 HPA-Achse und endotheliale Dysfunktion	13
1.3.4 Genetik.....	14
1.3.5 Wie ist der Einfluss von Psychopharmaka?.....	15
1.4 Aufenthaltsdauer und Anzahl der Aufenthalte.....	17
1.5 Fragestellung der Arbeit.....	18
2 MATERIAL UND METHODEN	19
2.1 Ethikkommission	19
2.2 Studiendesign	19
2.3 Patientenkollektiv.....	19
2.4 Datenanalyse.....	21
3 ERGEBNISSE	24
3.1 Deskriptive Statistik.....	24
3.1.1 Patientenkollektiv.....	24
3.1.1 Verteilung der Risikofaktoren.....	26
3.1.2 Gleichzeitiges Vorliegen der Risikofaktoren	27
3.1.3 Aufenthaltsdauer in Tagen	30
3.1.4 Anzahl der Aufenthalte	31
3.2 Besteht ein Unterschied zwischen der Aufenthaltsdauer von Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren und von Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren?.....	33
3.2.1 Probanden mit genau einem Risikofaktor	33
3.2.2 Probanden mit genau zwei Risikofaktoren	38

3.2.3	Probanden mit genau allen drei beobachteten Risikofaktoren	42
3.2.4	Bleiben die Effekte der Risikofaktoren auf die Aufenthaltsdauer erhalten, wenn man die Teilgruppen Bipolar / Unipolar betrachtet?	43
3.2.5	Bleiben die Effekte der Risikofaktoren auf die Aufenthaltsdauer erhalten, wenn auf Alter, Geschlecht und BMI kontrolliert wird?	47
3.3	Besteht ein Unterschied zwischen der Anzahl der Aufenthalte bei Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren?	50
3.3.1	Patienten mit genau einem Risikofaktor	50
3.3.2	Patienten mit genau zwei Risikofaktoren	54
3.3.3	Probanden mit genau allen drei Risikofaktoren	58
3.3.4	Bleiben die Effekte der Risikofaktoren auf die Anzahl der Aufenthalte erhalten, wenn man die Teilgruppen Bipolar / Unipolar betrachtet?	59
3.3.5	Bleiben die Effekte der Risikofaktoren auf die Anzahl der Aufenthalte erhalten, wenn auf Alter, Geschlecht und BMI kontrolliert wird?	63
4	DISKUSSION	66
4.1	Besteht ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie, und der Anzahl sowie Dauer von stationären Aufenthalten von Patienten mit einer affektiven Grunderkrankung?	67
4.2	Diabetes mellitus Typ 2	69
4.4	Hypercholesterinämie	74
4.5	Polarität der affektiven Störung	75
4.6	Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI	77
4.7	Schlussfolgerung	78
5	ZUSAMMENFASSUNG	81
6	LITERATURVERZEICHNIS	83
7	LEBENS LAUF	101
8	DANKSAGUNG	103

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BMI	<i>body mass index</i> , Körpermassindex
CHOL	Hypercholesterinämie
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
HDL	High Density Lipoprotein
HHN-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HTN	arterielle Hypertonie
KRUPP	Kardiovaskuläre Risiken und psychiatrische Prognose
MetS	Metabolisches Syndrom
nur_DM2	Diabetes mellitus Typ 2 als einziger Risikofaktor
nur_HTN	arterielle Hypertonie als einziger Risikofaktor
nur_CHOL	Hypercholesterinämie als einziger Risikofaktor
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron
RefG	Referenzgruppe ohne Risikofaktoren
RF	Risikofaktor
RFG	Gruppen mit Risikofaktoren
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
WHO	World Health Organisation

1 EINLEITUNG

Affektive Störungen gehören zu den am häufigsten diagnostizierten Erkrankungen weltweit. Unter diesen haben die unipolare Depression mit weltweit 264 Millionen und die bipolaren Störungen mit 45 Millionen diagnostizierten Fällen eine herausragende klinische und gesundheitsökonomische Bedeutung (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018). Das Lebenszeitrisko affektiv zu erkranken, variiert diagnoseübergreifend hierbei von 3% in Japan bis zu 16,9 % in den Vereinigten Staaten (K. Demyttenaere, 2004; R.C. Kessler, 2003). Die Angabe exakter Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz wird jedoch dadurch erschwert, dass in vielen Studien unterschiedliche Diagnosekriterien sowie unterschiedliche Untersuchungsverfahren angewendet wurden (Berger et al., 2015). Angaben zur Lebenszeitprävalenz einer Depression variieren daher deutlich und zeigen in Deutschland Werte zwischen 11,6 % und 26 %, wobei Frauen im Durchschnitt doppelt so häufig an einer Depression erkranken wie Männer (Busch, 2013; Berger et al., 2015). Bei etwa einem Fünftel der an rezidivierenden depressiven Episoden leidenden Patienten treten zusätzlich hypomane, manische oder gemischte Episoden auf, d. h., es entwickelt sich eine bipolare affektive Störung (Berger et al., 2015). Im Gegensatz zu unipolaren Erkrankungen bestehen bei bipolaren Störungen keine Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit zwischen den Geschlechtern. Das Lebenszeitrisko, an einer bipolaren Störung zu erkranken, liegt bei ein bis zwei Prozent (Berger et al., 2015).

Anhand der genannten Zahlen erscheint das zunehmende Interesse an der gesundheitspolitischen Relevanz affektiver Störungen gut nachvollziehbar. Bereits 1996 ergaben Hochrechnungen der WHO, dass die Krankheitsgruppe der affektiven Erkrankungen bis 2020, neben den kardiovaskulären Erkrankungen, die meisten Leiden und Kosten verursachen würde (Murray & Lopez, 1996; Berger et al., 2015). In den Vereinigten Staaten ist die Depression die Hauptursache für eine Arbeitsunfähigkeit, wohingegen sie in Europa an dritter Stelle steht (J. Alonso, 2004).

Affektive Störungen sind durch eine krankhafte Veränderung der Stimmungslage charakterisiert. Im Zentrum der depressiven Erkrankung stehen die Symptome der depressiven Verstimmung, des gravierenden Interessenverlustes und Freudlosigkeit sowie Störungen des Antriebs. Diese werden als Hauptsymptome zur Diagnose einer

depressiven Episode nach ICD aufgeführt. Daneben bestehen häufig weitere depressionstypische Beschwerden, die ergänzend zu den Hauptsymptomen bei einer schweren Symptomatik oder aber auch für sich stehend, im Rahmen einer leichten oder mittelgradigen Episode, vorliegen können (Berger et al., 2015). Hierbei muss die entsprechende Symptomatik mindestens zwei Wochen fast täglich bestehen, um die Diagnose einer depressiven Episode zu stellen. Kommt es zu wiederholten depressiven Episoden, so spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung (Berger et al., 2015; Laux, 2005). Bei den bipolaren affektiven Störungen wechseln sich depressive und hypoman/manische Episoden im Verlauf ab oder bestehen als gemischte Episoden. Im Zentrum der manischen Symptomatik stehen eine abnorme und anhaltend gehobene expansive oder gereizte Stimmungslage. Der Verlauf bipolarer Störungen ist in der Regel schwerer als bei unipolaren Episoden, d.h., es treten mehr Episoden auf. Insgesamt sind diese Patienten jedoch längere Zeit depressiv als manisch (Lieb, Frauenknecht, & Brunnhuber, 2016; Aarolt, Reimer, & Dilling, 2011; Berger et al., 2015).

Affektive Störungen sind komplexe und multifaktorielle Erkrankungen bei denen genetische, neurobiologische und psychosoziale Faktoren als pathogenetisch relevant angesehen werden (Haack, 2010). Hierbei rückte in den vergangenen Jahren insbesondere der Zusammenhang zwischen affektiven und körperlichen Erkrankungen in den Fokus zahlreicher Studien. Dabei zeigt sich der Einfluss affektiver Erkrankungen auf den Verlauf körperlicher Erkrankungen gut erforscht (Roose, 2001; Laursen & Nordentoft, 2011; Ghani, et al., 2021), jedoch weiß man nur wenig über die Rolle von kardialen und metabolischen Erkrankungen für die Prognose von psychiatrischen Erkrankungen.

Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit der Fragestellung, ob die kardiovaskuläre Risikofaktoren Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie, bei Patienten mit einer affektiven Erkrankung, mit einer erhöhten Anzahl oder Dauer von stationären Behandlungen assoziiert sind.

1.1 Affektive und somatische Erkrankungen

Somatische und psychiatrische Erkrankungen wurden lange als zwei getrennte Entitäten betrachtet. Zahlreiche Studien belegen jedoch eine enge Verknüpfung und gegenseitige Beeinflussung hinsichtlich Prognose, Morbidität (Wayne Katon, 2007), Mortalität (Barth, Schumacher, & Herrmann-Lingen, 2004; Wayne J. Katon, 2005) und Lebensqualität (Baumeister H, 2011). Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung, wie einer Depression oder bipolaren Störung, zeigen eine zwei bis drei Mal höhere Mortalität als die Durchschnittsbevölkerung (Vancampfort, et al., 2015; Osborn, et al., 2007; Reininghaus, et al., 2015). Neben der Todesursache Suizid zeigen sich somatische Komorbiditäten ursächlich für die, im Vergleich zur Normalbevölkerung, erhöhte Mortalität (Sharma & Markar, 1994; Hayes, Miles, Walters, King, & Osborn, 2015). Diese wird hierbei hauptsächlich den kardiovaskulären Erkrankungen zugeschrieben (Nicholson, Kuper, & Hemingway, 2006; Doyle, et al., 2015; Penninx, 2016), deren Prävalenz bei depressiv wie auch bipolar erkrankten Patienten deutlich erhöht ist (Brown, Barton, & Lambert, 2009). Darüber hinaus zeigt sich, dass Patienten mit einer psychischen Erkrankung eher einen schlechteren Verlauf einer somatischen Erkrankung aufweisen, als Patienten, die psychisch gesund sind, was sich in einer um zehn bis 20 Jahre kürzeren Lebenserwartung niederschlägt (Chang, Hayes, & Perera, 2011; Lawrence D, 2013; Vancampfort, et al., 2015). Es zeigt sich hierbei ein vielschichtiges Bild bezüglich der Hintergründe schlechterer Verläufe somatischer Erkrankungen bei psychiatrischen Patienten. Unabhängig von der somatischen Grunderkrankung haben schwer psychiatrisch erkrankte Patienten häufigere Notfallkontakte, eine längere Aufenthaltsdauer und eine erhöhte Wiederaufnahmerate beispielsweise in der Gefäßchirurgie (Ghani, et al., 2021). Patienten mit psychischer Erkrankung nehmen weniger vorbeugende medizinische Angebote in Anspruch (Druss, Rosenheck, Desai, & Perlin, 2002), erhalten jedoch auch eine schlechtere medizinische Versorgung als Patienten ohne psychische Erkrankung (Roshanaei-Moghaddam & Katon, 2009). Hierbei ist die reduzierte Qualität der medizinischen Versorgung auch auf ungeschultes Personal zurückzuführen, da affektive Erkrankungen häufig gemeinsam mit somatischen Beschwerden auftreten, was die Erstdiagnose erschweren kann (Kapfhammer, 2006). In Folge werden somatische Erkrankungen bei psychiatrischen Patienten seltener diagnostiziert und somit auch seltener behandelt (Björkenstam, et al., 2012). Darüber hinaus leiden Patienten, die schwer somatisch vorerkrankt sind, häufig an einer komorbid

vorliegenden affektiven Erkrankung (Iosifescu & al., 2005), welche einen negativen Einfluss auf die Schwere der somatischen Symptomatik und Prognose aufweist (Wayne Katon, 2007).

1.2 Affektive Störungen und das kardiovaskuläre Risiko

Bereits im frühen 20. Jahrhundert wurde ein Zusammenhang zwischen geistiger und Herzgesundheit vermutet und im Rahmen einer erhöhten Mortalität melancholischer Patienten beschrieben (Malzberg, 1937; Brown, Barton, & Lambert, 2009). Heute erscheint diese Beobachtung nicht nur intuitiv richtig, sondern auch durch zahlreiche Studien untermauert, welche eine positive Assoziation zwischen dem Vorliegen einer affektiven Störung und der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung demonstrieren (Wulsin & Singal, 2003; Rugulies, 2002; Van der Kooy, van Hout, & Marwijk, 2007; Lane, Carroll, & Ring, 2001; Westman, et al., 2013). Hierbei gilt es jedoch zwischen der Prävalenz und dem Einfluss affektiver Störungen auf bereits bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und dem Vorliegen einer affektiven Erkrankung als Risikofaktor für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung zu differenzieren (Brown, Barton, & Lambert, 2009). Es wird zwar angenommen, dass sich die grundlegenden Pathomechanismen überschneiden, jedoch ist dies zum aktuellen Zeitpunkt noch Gegenstand der Forschung (Colomer, et al., 2021).

Betrachtet man die in Industriestaaten stetig steigende Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen, so fällt auf, dass der Symptomkomplex des metabolischen Syndroms mit einem erhöhten Risiko und einer erhöhten Mortalität kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist (Grundy S. , 2007; Hoppichler, 2004 ; Eckel, 2009; Wilkins, et al., 2017). Das Metabolische Syndrom besteht aus einem Cluster von Komponenten, die Hinweise für das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko geben (Berg, et al., 2014). Weltweit existieren verschiedene Definitionen des metabolischen Syndroms, die jedoch durch die abdominale Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie, sowie Hypertonie eingegrenzt werden können (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2006). Patienten, die ein metabolisches Syndrom vorweisen, besitzen ein fünf- bis sechsfach erhöhtes Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, sowie ein drei- bis sechsfach erhöhtes Risiko aufgrund einer koronaren Herzerkrankung zu sterben (Bhargava A. , 2003; Grundy S. , 2006; Arango, et al., 2008).

Das metabolische Syndrom ist häufig mit dem Vorliegen einer psychischen Störung vergesellschaftet und zeigt insbesondere zu den affektiven Erkrankungen eine bidirektionale Beziehung (Colomer, et al., 2021). Studien beschreiben eine signifikant höhere Prävalenz von etwa 20 bis 30 %, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung (Vancampfort, et al., 2015; Meinhard Ottesen, et al., 2020), wobei insbesondere die Gruppe der bipolar erkrankten Patienten eine erhöhte Inzidenz zeigt (Löwe, 2006; Skilton, Moulin, Terra, & Bonnet, 2007). Mechanismen, die hierzu diskutiert werden, sind eine genetische Prädisposition, psychiatrische Medikation, Adipositas, ein ungesunder Lebensstil sowie Ungleichheiten im Zugang zum Gesundheitswesen (Roshanaei-Moghaddam & Katon, 2009; Fleischhacker, et al., 2008; Juutinen, et al., 2008; Dickerson, et al., 2013; Scuteri, et al., 2015; Stubbs, et al., 2018).

Auch die einzelnen somatischen Komponenten des metabolischen Syndroms haben eine wechselseitige Beziehung zu den affektiven Störungen mit gegenseitiger Beeinflussung hinsichtlich der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität. So besteht unter depressiv erkrankten Patienten, ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das zwei- bis dreifache erhöhte Risiko, einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln (Eaton, et al., 1996; Fenton & Stover, 2006) und unter Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus zeigt sich eine Prävalenz von elf bis 15% an einer Depression zu erkranken (Anderson, et al., 2001). Weitere Studien hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen affektiven Erkrankungen und der Prävalenz für Diabetes Typ 2 legen nahe, dass bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung das Risiko für Typ 2 Diabetes mit der Anzahl der depressiven Episoden und der Dauer der Grunderkrankung ansteigt (Kittel-Schneider, et al., 2020). Es scheint, dass bereits eine verminderte Glukosetoleranz mit einem früheren Beginn, längeren Krankheitsdauer, Chronifizierung und rapid cycling assoziiert ist (Calkin, et al., 2015; Ruzickova, et al., 2003). Generell zeigt sich auch ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einer bipolaren Erkrankung einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. Hierbei ist das Risiko um das 1,57-fache im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (Liu, et al., 2022).

Die Assoziationen sind komplex und beruhen, wie auch bei den anderen Risikofaktoren, auf vielfältigen Mechanismen wie dem „psychischen Stress“ durch die psychiatrische Diagnose und Behandlung oder der metabolischen Dysbalance, welche zu Störungen der Cytokin- und Stresshormonregulation führen kann (De Hert, et al., 2009).

Diskutiert wird auch eine schlechtere Selbstfürsorge bei depressiv erkrankten hinsichtlich diätetischer Maßnahmen, sportlicher Aktivität oder der Überprüfung des Blutzuckerspiegels (Lin, et al., 2004).

Ein ähnliches Bild präsentiert sich bei Patienten, die an einer arteriellen Hypertonie leiden. Bei diesen ist das Risiko an einer Depression zu erkranken um das dreifache erhöht (Rabkin J, 1983), was zur Folge hat, dass die kardiovaskuläre Mortalität zunimmt (Abramson, 2001). Diskutiert wird auch ein Zusammenhang zwischen Depressionen und einem erhöhten Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (Oshira T, 2001) oder an einem Myokardinfarkt zu versterben (Wassertheil-Smoller S, 1996). Klar zeigt sich jedoch, dass es sich bei Depressionen und kardiovaskulären Erkrankungen um eine wechselseitige und bidirektionale Beziehung handelt. Man vermutet ein um 80 % bis 90 % erhöhtes Risiko kardiovaskulär zu erkranken, wenn bereits eine Depression vorliegt (Nicholson, Kuper, & Hemingway, 2006). Auch ist die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei bereits depressiv erkrankten Patienten erhöht (Doyle, et al., 2015; Penninx, 2016). Im Gegenzug ergab sich bei Patienten mit einer Depression und einer komorbid vorliegenden Herzerkrankung ein verbessertes Outcome der somatischen Erkrankung, nachdem sich durch Ansetzen eines Antidepressivums die Depression gebessert hatte (Davidson, Rieckmann, & Clemow, 2010).

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Dyslipidämie und Adipositas zeigt sich ein eindeutiger Zusammenhang mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (Berg, et al., 2014). Auch ist unumstritten, dass Depressionen und Adipositas häufig komorbid vorliegen sowie, dass depressiv Erkrankte ein erhöhtes Risiko vorweisen eine Adipositas zu entwickeln (McElroy, 2009). Jedoch zeigt sich der Einfluss auf den Verlauf der affektiven Erkrankungen noch nicht eindeutig belegt. Schätzungen zufolge sind etwa 50 % der Bevölkerung der Industriestaaten übergewichtig und bis zu 18 % leiden an einer moderaten bis schweren Adipositas (OECD, 2019). Individuen mit einer Depression haben ein bis zu 50 % höheres Risiko als die Allgemeinbevölkerung, eine Adipositas zu entwickeln. Diese zeigt eine erhöhte Assoziation mit Angstsymptomen und Chronifizierung der Depression (Toups, et al., 2013; Silva, et al., 2020). In der „English Longitudinal Study of Aging“ zeigte sich anhand von 3851 Probanden eine Assoziation von Übergewicht mit dem Risiko, eine Depression zu entwickeln, wenn diese zeitgleich metabolisch erkrankt waren. Metabolisch gesunde Übergewichtige

hingegen zeigten kein erhöhtes Risiko (Hamer, 2012). Bei bipolaren Patienten liegt die Prävalenz der Adipositas bei etwa 26 % und nimmt mit steigender Anzahl der depressiven Episoden stetig zu (McIntyre, et al., 2020). Hingegen zeigte sich in einer Studie mit 1600 bipolaren Patienten kein Einfluss von Übergewicht auf den weiteren Verlauf der Erkrankung, nachdem auf demografische Variablen kontrolliert wurde (Goldstein, et al., 2013). In einer Langzeitstudie mit 1959 Probanden war ein erniedrigtes HDL-Cholesterin mit einem erhöhten Fünfjahresrisiko an einer Depression zu erkranken assoziiert (Almeida, 2014). Auch gibt es Hinweise für ein erhöhtes Suizidrisiko bei Patienten mit einer Depression und einem erniedrigten HDL-Cholesterin. Unterschiedliche Studien haben hierbei gezeigt, dass niedrige Cholesterinwerte mit erniedrigten Serotonin(5HT)-Spiegeln assoziiert, scheinen (Maurer-Spurej, Pittendreigh, & Solomons, 2004; Elisabeth, Pittendreigh, & Misri, 2007). Ein erhöhter Cholesterinspiegel hingegen kann über gesteigerte Atherosklerose ungünstige zerebrovaskuläre Effekte fördern und somit das Risiko einer Therapieresistenz und einer komorbiden Angsterkrankung erhöhen (Papakostas, et al., 2004). So ist ein erhöhter Cholesterinspiegel mit einer serotonergen Dysfunktion assoziiert und hat Einfluss auf die 5HT Aktivität durch Reduktion der 5HT Rezeptorkonzentration und Transporteraktivität (Papakostas, et al., 2004). Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde die Hypothese der „vaskulären Depression“ postuliert, welche eine Patientengruppe beschreibt, deren depressive Symptomatik eine Folge chronischer zerebrovaskulärer Defekte zu sein scheint (Alexopoulos, et al., 1997).

Insgesamt lässt sich also ein enger Zusammenhang zwischen den metabolischen Entitäten des metabolischen Syndroms und den affektiven Erkrankungen vermuten, was dadurch unterstützt wird, dass es zu erhöhten Wiederaufnahmeraten bei psychiatrisch erkrankten Patienten kommen kann, wenn eine metabolische Vorerkrankung besteht (Correll, et al., 2017a; Fingar & Washington, 2006).

1.3 Gemeinsamkeiten in der Pathogenese

Die enge Assoziation zwischen affektiven und metabolischen Erkrankungen legt gemeinsame pathophysiologische Mechanismen nahe. Im Folgenden werden einige dieser Mechanismen dargelegt.

1.3.2 Stress

Ergebnisse zahlreicher Studien legen einen Zusammenhang zwischen dem individuellen Stressempfinden und einer Prädisposition für affektive Erkrankungen nahe (McEwen & Akil, 2020). Entwicklungsbiologisch zeigt sich die natürliche Stressantwort als essenziell für die Aufrechterhaltung der Homöostase und im Sinne einer „Fight-or-Flight“ Reaktion überlebensnotwendig und führt zu einer Aktivierung des Sympathikus und Reduktion der parasympathischen Aktivität. Im Gegensatz dazu steht chronischer Stress und maladaptive Stressantworten im engen Zusammenhang mit der Entwicklung affektiver Erkrankungen (Menard, et al., 2017). Es wird angenommen, dass sich bei depressiven Erkrankungen das autonome Nervensystem in einem Zustand ständig erhöhter sympathischer Aktivität befindet. Messbar gemacht wurde diese autonome Dysregulation einerseits durch invasive Bestimmung des Noradrenalinspiegels und andererseits durch die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (Penninx, 2016). Schwankungen der Herzfrequenz werden hierbei als Maß für die vagale Aktivität betrachtet (Guzzetti, et al., 1988). Einige Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einer geringen Pulsvarianz und der Progression koronarer Herzerkrankungen. Patienten mit einer Depression präsentierten hierbei einen im Durchschnitt deutlich erhöhten Ruhepuls, was eine früher einsetzende und rascher voranschreitende Arteriosklerose bedingen könnte (Krittayaphong, et al., 1997; Yaxin, Yujing, & Lina, 2018). Hieraus könnte sich eine Ursache für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität depressiver Patienten ableiten lassen, da eine beschleunigte Arteriosklerose Myokardischämien begünstigt (La Rovere, Bigger, Marcus, Mortara, & Schwartz, 1998).

1.3.3 HPA-Achse und endotheliale Dysfunktion

Eine Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) gilt als eine der zuverlässigsten biologischen Befunde bei Patienten mit einer Depression (Penninx, 2016). Chronischer Stress wird über den Neurokortex zum Hypothalamus übertragen, wo das Corticotropin-Releasing Hormon gebildet wird. Von dort gelangt es zum Hypophysenvorderlappen und führt schließlich zu einem erhöhten Cortisolspiegel im Blut (Penninx, 2016). Die chronische Stressantwort und Hypercortisolämie kann zu Degeneration, zu einer reduzierten Neurogenese wie auch synaptischer

Plastizität der hippocampalen Zellen führen und zu einer veränderten Ausschüttung der monoaminergen Neurotransmitter beitragen, was schlussendlich die Entstehung einer Depression begünstigen könnte (de Kloet, Joels, & Holsboer, 2005; Penninx, 2016). Das erhöhte Cortisol könnte ein weiteres Bindeglied zwischen psychiatrischen Erkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen sein, da es zur Entstehung einer Atherosklerose beitragen kann (Adibfar A, 2016). Die durch Stress aktivierte HPA-Achse und der aktivierte Sympathikus führen zu erhöhten Cortisol- und Katecholamin-Spiegeln und diese in Folge zu einer Inflammation, einer Thrombozytenaktivierung, einer endothelialen Dysfunktion, einer arteriellen Hypertonie, einer Insulinresistenz und somit schlussendlich zu einer Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankung (Player & Peterson, 2011; Stapelberg, et al., 2012; Tully, Cosh, & Baune, 2013; Cohen, Edmondson, & Kronish, 2015). Darüber hinaus kann chronischer Stress gehäuft zu einer Gewichtszunahme führen (Kivimäki, et al., 2005; Chao, Jastreboff, White, Grilo, & Sinha, 2017), indem Cortisol in den Adipozyten über Glucocorticoid-Rezeptoren zu einer Ansammlung von Triglyzeriden führt, die Lipoprotein-Lipase aktiviert und so die Lipid-Mobilisierung hemmt (Gathercole, et al., 2011). Neben den die Hypertonie begünstigenden Effekten (Pivonello, et al., 2016; Chrousos & Kino, 2009) steigert Cortisol die hepatische Glucose-Produktion und hemmt die Glucose-Aufnahme der Skelettmuskulatur und den Adipozyten was folglich die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 fördern kann (De Guia, Rose, & Herzig, 2014; Asensio, Muzzin, & Rohner-Jeanrenaud, 2004). Weiter sind der Hypercortisolismus und die durch das Fettgewebe produzierten Zytokine ursächlich für eine erhöhte Konzentration von Akute-Phase-Proteinen und schließlich für eine erhöhte Blutkoagulation, die ebenfalls Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben kann (Chrousos, 2000; Vgontzas, et al., 2000; Vgontzas, Bixler, & Chrousos, 2005).

1.3.4 Genetik

Affektive Störungen sind ebenso wie der Diabetes mellitus Typ 2, die arterielle Hypertonie und die Dyslipidämie polygenetische Erkrankungen (Al-Khatib, et al., 2022; Purcell, et al., 2009; Waeber, et al., 2001; Deng, 2007; Kathiresan, et al., 2009; Sun, et al., 2014). Die erhöhte Komorbidität der genannten Pathologien beruht aktuellen

Untersuchungen zu Folge zumindest teilweise auf gemeinsamen genetischen Mechanismen (Scherrer, et al., 2003; Postolache, et al., 2019). Beschrieben werden Polymorphismen des serotonergen und HPA-Systems, welche bei Depressionen wie auch bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, einer arteriellen Hypertonie und dem metabolischen Syndrom von Bedeutung sind (Lanfumeu, Mongeau, Cohen-Salmon, & Hamon, 2008; Vogelzangs, et al., 2007; Silic, Karlovic, & Serretti, 2012). Dies zeigt sich beispielsweise daran, dass Patienten mit einer Depression ein um 60% erhöhtes Risiko haben, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, und zwar unabhängig von einer medikamentösen Therapie (Mezuk, Eaton, Albrecht, & Golden, 2008). Hinsichtlich der Komorbidität von Depressionen und arterieller Hypertonie werden in der Literatur genetische Variationen des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) beschrieben, welches als ein bekannter Regulationsmechanismus des Blutdrucks fungiert. Polymorphismen im RAS scheinen das Risiko einer Depression über die Modulation der Monoaminsynthese, wie Sertralin und Noradrenalin, und Einfluss auf eine Dysregulation der HPA-Achse zu erhöhen (Baghai, et al., 2002). Auch hat diese genetische Variante Einfluss auf das Outcome einer antidepressiven Behandlung (Bondy, et al., 2005). Diskutiert wird auch die Assoziation von Polymorphismen des Angiotensin-Converting-Enzyme mit der Entwicklung einer affektiven Erkrankung sowie dem Auftreten von Suizidalität (Saab, et al., 2007; Arinami, et al., 1996). Hinsichtlich der Dyslipidämie liegen noch keine eindeutigen Hinweise für gemeinsame genetische Faktoren vor.

1.3.5 Wie ist der Einfluss von Psychopharmaka?

Abhängig von der Grundsymptomatik werden bei affektiven Erkrankungen Psychopharmaka im Sinne von Antidepressiva, Stimmungsstabilisatoren oder auch Antipsychotika eingesetzt. Trotz bemerkenswerter Unterschiede in ihrer chemischen Struktur kann man die meisten konventionellen Antidepressiva als „Monoamin-basiert“ betrachten, da sie die synaptische Konzentration von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin erhöhen (Skolnick, 1999). In Deutschland sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) die am häufigsten verordneten Antidepressiva, dicht gefolgt von den trizyklischen Antidepressiva auf dem zweiten Platz und den Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) an dritter Stelle (Bauer, et al., 2020). Unter den Stimmungsstabilisatoren finden Lithium und verschiedene Antiepileptika, wie Valproat oder

Carbamazepin, am häufigsten Anwendung, v.a. bei Patienten mit bipolar affektiver Störung. Diese sollen die Stimmung langfristig ausgleichen und stabilisieren und werden daher über die gesamte Dauer der affektiven Störung verabreicht, unabhängig von der akut bestehenden Phänomenologie (Springer, 2008). Antipsychotika finden bei der Depression wie auch der bipolaren Störung im Rahmen einer Augmentation der bestehenden stimmungsstabilisierenden Medikation, aber auch in antipsychotischer Indikation ihre Anwendung. Häufig verschrieben werden hierbei niederpotente Antipsychotika oder atypische Antipsychotika wie Aripiprazol oder Risperidon. Quetiapin wird augmentativ bei unipolarer Depression und als first-line Option zur Behandlung von Depression bei bipolar affektiver Störung eingesetzt (Trivedi, et al., 2006; Bauer, et al., 2009; El-Khalili, Joyce, Atkinson, & al., 2010; Zhou, Keitner, Qin, & al., 2015).

Im Rahmen der psychopharmakologischen Therapie können auch Effekte auf somatische Vorerkrankungen und metabolische Nebenwirkungen beobachtet werden, wobei das Ausmaß der metabolischen Nebenwirkungen stark abhängig von der verwendeten spezifischen Substanz sind. SSRI sind im Allgemeinen gut verträglich und Studien zeigen nur wenig Evidenz dafür, dass moderne Antidepressiva zu einem erhöhten Risiko für ein metabolisches Syndrom beitragen (Correll, 2007; Jerrell, McIntyre, & Tripathi, 2011; Geller, Luby, & Joshi, 2012). Trizyklische Antidepressiva hingegen haben verschiedene Effekte auf das kardiovaskuläre System. Unter anderem erhöhen diese das Risiko für eine intraventrikuläre Reizleitungsverzögerung, AV-Block Entstehung sowie für eine QT-Zeit Verlängerung (Laurencic & Malone, 2006) und stehen im Zusammenhang mit einer konsekutiv erhöhten Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt (Roose, 2001). Darüber hinaus sind trizyklische Antidepressiva, wie aber auch Mirtazapin und Paroxetin, mit einer erhöhten Gewichtszunahme assoziiert (Serretti & Mandelli, 2010). Obwohl SSRIs ein, im Vergleich zu Trizyklischen Antidepressiva, geringeres kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, sind diese diesbezüglich nicht völlig nebenwirkungsfrei. Relativ häufig zeigen sich eine Verlangsamung der Herzfrequenz, eine Veränderung des Blutdrucks und Effekte auf die QRS Zeiten sowie die PR und QTc Intervalle (Glassman, 1998; Leonard, 1993). Auch können SSRIs Auswirkungen auf die Blutgerinnung haben. Ein Mechanismus, der hierzu diskutiert wird, ist eine reduzierte Serotoninaufnahme, die zu reduzierter Plättchenaggregation beiträgt, aber auch eine erhöhte Neigung zur Plättchenaggregation aufgrund erhöhter Calciumkonzentrationen im Zytosol durch die Serotoninstimulation (Delisi, et al., 1999).

Die Assoziation zwischen Antidepressiva und den kardiovaskulären Risikofaktoren der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus Typ 2 erscheint erneut bidirektional. So kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 oder einer arteriellen Hypertonie als Nebenwirkung mancher Antidepressiva beobachtet werden, jedoch zeigt eine antidepressive Medikation auch einen positiven Einfluss auf die Behandlung beider Erkrankungen, da sich hierdurch nicht nur die depressive Symptomatik, sondern auch die Einstellung der Patienten zur Therapie und Medikamentencompliance bessern (Zhou, Lu, Zhong, & Deng, 2007; Deuschle, 2013).

Im Rahmen der medikamentösen Stimmungsstabilisierung ist eine Gewichtszunahme ein häufiges und signifikantes Problem. Bei 25 bis 50 % der Patienten, die Lithium einnehmen, kommt es zu einer Gewichtszunahme von fünf bis zehn Prozent (Keck & Mc Elroy, 2003). Die Einnahme von Valproat führt in drei bis 20 % der Fälle zu einer Gewichtszunahme von drei bis 20 kg, wohingegen die Einnahme von Lamotrigin oder Carbamazepin keine signifikante Assoziation mit einer Gewichtszunahme zeigen (Bowden, et al., 2006; Pijl & Meinders, 1996).

Werden Antipsychotika eingesetzt, so können bei den atypischen Antipsychotika häufiger metabolische Nebenwirkungen beobachtet werden als bei den Antipsychotika der ersten Generation (Newcomer, 2007; Nasrallah, 2008; De Hert, et al., 2009a). Studien legen hierbei nahe, dass atypische Antipsychotika das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen nochmals erhöhen (Correll, et al., 2015b; De Hert, Detraux, & Vancampfort, 2018). Die Prävalenz des metabolischen Syndroms steigt dabei von etwa 25 % auf 50 %, was wiederum bei Antipsychotika der zweiten Generation stärker zu beobachten ist als bei denen der ersten Generation (De Hert, et al., 2012; Papanastasiou, 2013).

Insgesamt zeigt sich, dass metabolische Auswirkungen der Psychopharmakotherapie individuell unterschiedlich ausgeprägt sind und dass verschiedene Faktoren darauf einwirken: Gesteigerter Appetit, erhöhte Energieaufnahme und -speicher, metabolische und endokrinologische Veränderungen, reduzierter Energieverbrauch sowie geringe körperliche Aktivität (Zipursky, et al., 2005; Levin & Rezvani, 2006).

1.4 Aufenthaltsdauer und Anzahl der Aufenthalte

Die Rehospitalisierungsrate kann als sinnvolles Instrument verwendet werden um das Behandlungsergebnis sowie die Schwere einer psychischen Erkrankung einzuschätzen (Burns, 2007; Adair, 2003). Sie korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung, Medikamentenauswahl und der Behandlungscompliance (Manu, et al., 2014). Bei affektiven Erkrankungen kann eine hohe Rezidivrate und in Folge erhöhte Rehospitalisierung beobachtet werden (Ching-Hua, et al., 2007). Hierbei handelt es sich zum einen um einen Maßstab für die Behandlungsqualität einer psychiatrischen Behandlung (Durbin, 2007), zum anderen um einen sozioökonomischen Faktor um Behandlungskosten einzusparen (Marcus & Olfson, 2008). Daher ist es von großem Interesse Ursachen und mögliche Strategien zu explorieren, die zu einer Reduktion der Anzahl der Aufenthalte und Aufenthaltsdauer beitragen könnten.

Gründe für eine erhöhte Wiederaufnahme psychiatrischer Patienten sind eine mangelnde Medikamentencompliance und kurze stationäre Aufenthalte (Bodén, et al., 2011; Tiihonen, et al., 2011), sodass empfohlen wird die Dauer der stationären Behandlung der Symptomatik anzupassen und eine gute Arzt-Patienten-Beziehung zu etablieren (Higashi, et al., 2013; Pampallona, et al., 2002). Die Rehospitalisierung zeigte sich ebenfalls mit dem Vorliegen und der Anzahl somatischer Komorbiditäten assoziiert, sodass ein weiteres wichtiges Instrument zur Reduktion stationärer Aufenthalte die adäquate und rechtzeitige Behandlung von Begleiterkrankungen darstellt (Mark, et al., 2013; Chwastiak, et al., 2014; Šprah, et al., 2017; Correll, et al., 2017a). Bislang konnten jedoch noch keine spezifischen Komorbiditäten identifiziert werden, die das Risiko eine psychiatrischen Rehospitalisierung erhöhten.

1.5 Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der folgenden Fragestellung:

Besteht ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie, und der Anzahl sowie Dauer von stationären Aufenthalten von Patienten mit einer affektiven Grunderkrankung?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Ethikkommission

Die Studie wurde mit dem vorläufigen Titel „Kardiovaskuläre Risiken und Psychiatrische Prognose (KRUPP)“ durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg geprüft und am 23.01.2014 unter dem Zeichen 2014-802-MA genehmigt.

2.2 Studiendesign

Die Durchführung der Studie erfolgte als retrospektive Kohortenstudie über den Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2015 in der Psychiatrie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen sowie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Aufgrund des geteilten Datensatzes und der für die F2x Diagnosen analogen Haupthypothesen in der Dissertation „Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Hospitalisierungsrate und -dauer bei Patienten mit einer Schizophrenie“ von Nicole Özer, können sich Elemente der Abschnitte „Material und Methoden“ ähneln.

2.3 Patientenkollektiv

Zu Beginn dieser Studie wurde ein Zeitraum von zehn Jahren definiert, der retrospektiv untersucht werden sollte. Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien wurden mithilfe des Medizincontrollings Patienten identifiziert, die nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM Version 2014) mit den verschlüsselten Diagnosen F20 (Schizophrenie), F25 (Schizoaffektive Störungen) sowie F31 (Bipolare affektive Störung), F32 (Depressive Episode) und F33 (Rezidivierende depressive Störung) in den Jahren 2000 bis 2005 erst-

mals im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim oder der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen stationär aufgenommen wurden. Diese Patienten mussten mindestens 18 Jahre und durften maximal 65 Jahre alt sein. Von anderen Ausschlusskriterien wurde abgesehen. Die Datenerhebung erfolgte in Mannheim durch Bernhard Schaupp und in Göttingen durch die Doktorandin Nicole Özer. So konnten entsprechend der genannten Kriterien im Zentralinstitut für seelische Gesundheit in Mannheim Daten von 776 Patienten und in der Universitätsmedizin Göttingen insgesamt Daten von 893 Patienten erhoben werden. Für die vorliegende Dissertation wurden die Daten von 933 Patienten mit den Diagnosen F31 bis F33 analysiert. Die Daten von 736 Patienten mit den Diagnosen F20 und F25 wurden von der Doktorandin Nicole Özer für ihre Analyse genutzt. Die Erhebung der benötigten Daten wurde über die Dokumentation in den archivierten Patientenakten der jeweiligen Kliniken sowie mittels der Software SAP® durchgeführt.

Die Datenerhebung erfolgte komplett anonymisiert und retrospektiv über einen Zeitraum von zehn Jahren. Abhängig vom Jahr der ersten stationären Aufnahme wurden entsprechend die folgenden zehn Jahre ab dem Zeitpunkt untersucht. Somit wurde ein Patient mit der Diagnose der Depression, der 2000 das erste Mal in einer der beiden Kliniken stationär aufgenommen wurde, bis einschließlich 2009 auf die folgenden Kriterien retrospektiv analysiert. Die Kriterien zur Datensammlung wurden gewählt, um in der folgenden Analyse einen Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und der Aufenthaltsdauer bzw. der Aufenthaltsanzahl der Patienten zu untersuchen. Es wurden entsprechend die Aufenthaltsanzahl und die Dauer der Aufenthalte in Tagen in dem entsprechenden Zeitraum von zehn Jahren dokumentiert. Dabei wurden stationäre und teilstationäre Aufenthalte eingeschlossen, ambulante Patientenvorstellungen jedoch nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden Variablen für die statistische Analyse definiert. Hierzu gehörten das Alter, das Geschlecht und die psychiatrische Hauptdiagnose bei Aufnahme sowie der BMI, Diagnosen der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus Typ 2 und der Hypercholesterinämie im Arztbrief der Indexbehandlung, sowie die Medikation, um diese metabolischen Erkrankungen zu therapieren. Die Medikation wurde sowohl bei der ersten Aufnahme als auch beim letzten stationären Aufenthalt dokumentiert. Zur medikamentösen Therapie der arteriellen Hypertonie zählten β -Blocker, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT1-Rezeptor-Antagonisten), Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Calcium-Antagonisten, Thiazide, Schleifendiuretika und Aldosteronantagonisten. Für die

medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus wurden orale Antidiabetika und Insulin berücksichtigt. Als medikamentöse Therapie der Hypercholesterinämie wurden die Statine erfasst.

Die Kriterien für die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden anhand von Diagnosen in Arztbriefen und/oder anhand der Medikamente bei der ersten Aufnahme als auch bei dem letzten stationären Aufenthalt gestellt. Es wurden für die einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren dichotome Variablen gewählt. Diesbezüglich wurden in die Variable der arteriellen Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor lediglich die Patienten eingeschlossen, die diese Diagnose im Arztbrief erhalten hatten. Die medikamentöse Therapie wurde als Kriterium nicht eingeschlossen, da sich eine Therapie der koronaren Herzkrankheit, der Herzinsuffizienz und der arteriellen Hypertonie überschneiden konnten und somit nicht spezifisch für die arterielle Hypertonie war. Die Variable des kardiovaskulären Risikofaktors der Hypercholesterinämie wurden denjenigen zugeteilt, die diese Erkrankung im Arztbrief diagnostiziert bekommen hatten und/oder Statine einnahmen. Die Variable des Risikofaktors Diabetes mellitus Typ 2 wurde über die Diagnose im Arztbrief und/oder eine Medikation mit oralen Antidiabetika oder Insulin definiert. Der Risikofaktor BMI zeigte aufgrund inkonsistenter Erfassung bei Aufnahme und / oder Entlassung keine in den Haupthypothesen nutzbare Datenlage, sodass dieser Faktor lediglich in den Kovarianzanalysen Verwendung fand. Die Fallzahlen des kardiovaskulären Risikofaktors Hypertriglyceridämie waren zu gering, um in der Analyse berücksichtigt zu werden.

2.4 Datenanalyse

Die Analysen wurden mit freundlicher Unterstützung von Herrn Dr. Krumm, Abt. für Biostatistik am ZI Mannheim, durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 25.0, die Durchführung der nicht-parametrischen Tests mit dem Statistikprogramm SAS. Als Prüfgröße wurde die darin angegebene Prüfgröße „z“ benutzt. Aus den erhobenen Daten wurde mit Hilfe von SPSS ein Datensatz im SPSS-Format hergestellt. An die Eingabe der Daten schloss sich eine mit SPSS durchgeführte Überprüfung des Datensatzes auf Fehlerfreiheit an.

Die Datenanalyse besteht aus Teil I "deskriptive Statistik" und Teil II, in dem Aussagen über Gruppen von Personen geprüft werden.

In Teil I (deskriptive Statistik) wurden Häufigkeitsverteilungen und Kontingenztafeln von geeigneten Variablen bzw. Paaren von Variablen angelegt. Die Kontingenztafeln wurden benutzt, um das gemeinsame Auftreten der Risikofaktoren zu beschreiben. Außerdem wurden Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und andere Kenngrößen berechnet.

In Teil II werden konstruierte Gruppen von Personen untersucht. Die konstruierten Gruppen sind durch die Abwesenheit aller Risikofaktoren (Referenzgruppe), durch das Auftreten eines einzigen Risikofaktors oder durch das Auftreten von festgelegten Kombinationen von zwei oder drei Risikofaktoren definiert. Neben der Referenzgruppe (Abk. RefG) gibt es sieben weitere konstruierte Gruppen (drei Gruppen mit genau einem, drei Gruppen mit genau zwei und eine Gruppe mit drei Risikofaktoren). Diese Gruppen werden als Gruppen mit Risikofaktoren bezeichnet (Abk. RFG).

Durch die Verwendung der konstruierten Gruppen soll gewährleistet werden, dass der Effekt eines einzelnen Risikofaktors unabhängig vom Einfluss der anderen Risikofaktoren untersucht werden kann.

Die Zielgröße Aufenthaltsdauer ist stetig verteilt, die Zielgröße Anzahl der Aufenthalte ist eine Zählvariable. Bei der Zielgröße Anzahl der Aufenthalte kann der Wert Null nicht auftreten, weil die Daten nur Personen mit mindestens einer stationären Behandlung enthalten.

Die Aufenthaltsdauer in der Referenzgruppe wird mit der Aufenthaltsdauer in den RFGs verglichen. Diese Vergleiche werden mit nicht-parametrischen Tests durchgeführt. Der Vergleich der Anzahl der Aufenthalte in der Referenzgruppe und RFGs wird ebenfalls mit nicht-parametrischen Tests bearbeitet.

Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Verteilung der Variablen Alter, Geschlecht und BMI in der Referenzgruppe und den RFG gleich ist. Andererseits können Alter, Geschlecht und BMI mit den Zielgrößen zusammenhängen.

Daher wurde geprüft, ob die Ergebnisse des Vergleichs der Zielgrößen in der Referenzgruppe und in den RFG erhalten bleiben, wenn die (Störgrößen) Alter, Geschlecht

und BMI in die Analyse einbezogen werden. Diese Frage wurde für die Zielgröße Aufenthaltsdauer mit Kovarianzanalyse und für die Zielgröße Anzahl der Aufenthalte mit zero-truncated Poisson Regression untersucht.

Die p-Werte von Tests wurden auf zwei Stellen hinter dem Komma gerundet. Um den jeweiligen Einfluss der einzelnen Risikofaktoren und der Kombinationen beurteilen zu können, wurde die Effektstärke angegeben. Die Bewertung der Effektstärke erfolgte nach Cohen, sodass mit einer Effektstärke ab 0,2 ein kleiner Effekt, ab 0,5 ein mittlerer und ab 0,8 ein großer Effekt vorliegt (Cohen J. , 1988).

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden 933 stationäre Patienten mit der Diagnose einer affektiven Störung eingeschlossen. Unter den Patienten befanden sich 238 (25,5 %) mit der Diagnose einer bipolaren Störung, 431 (46,2 %) mit einer depressiven Episode und 263 (28,3 %) wiesen die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung auf (s. Abbildung 1).

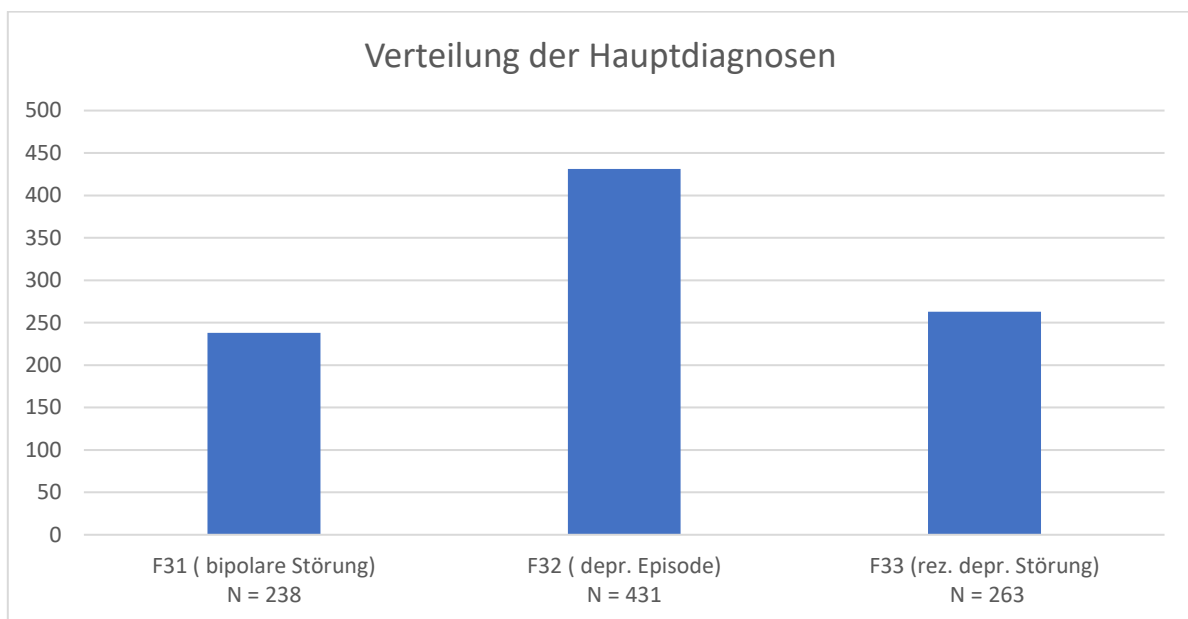


Abbildung 1: Verteilung der Hauptdiagnosen innerhalb der untersuchten Patientenpopulation.

Die Altersverteilung zeigte, dass die meisten Patienten bei Indexaufenthalt zwischen 20 und 50 Jahren alt waren, wobei die Altersgruppe zwischen 41 und 50 Jahren am häufigsten vertreten war (s. Abbildung 2). Das durchschnittliche Alter der gesamten Studienteilnehmer betrug 45,3 Jahre.

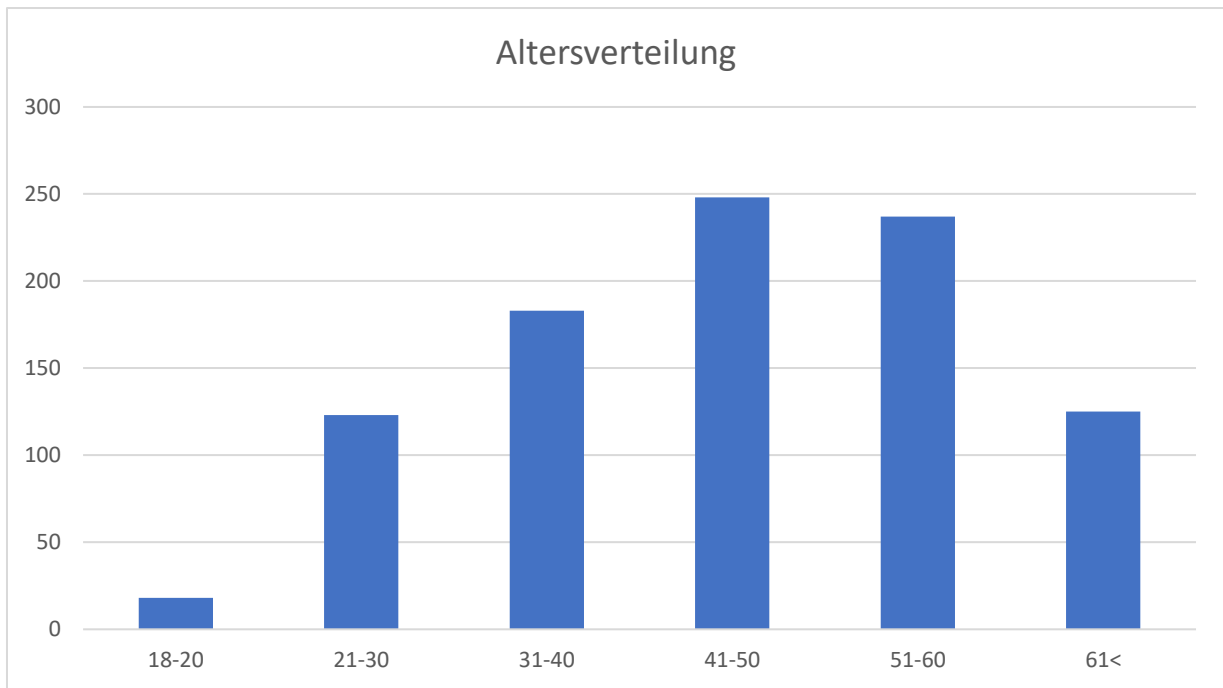


Abbildung 2: Altersverteilung innerhalb der Patientenpopulation.

Unter den 933 Patienten waren 522 Frauen (55,9 %) und 411 Männer (44,1 %). Das durchschnittliche Alter der Männer betrug 45,6 Jahre, das der Frauen 45,0 Jahre. Unter den 411 männlichen Patienten wurden 36 Personen (8,8 %) der Gruppe des „Diabetes mellitus Typ 2“ zugeordnet. Es wurden 76 Personen (18,5 %) der Gruppe der „arteriellen Hypertonie“ zugeordnet. 69 männliche Personen (16,8 %) der Gruppe der „Hypercholesterinämie“ zugeteilt.

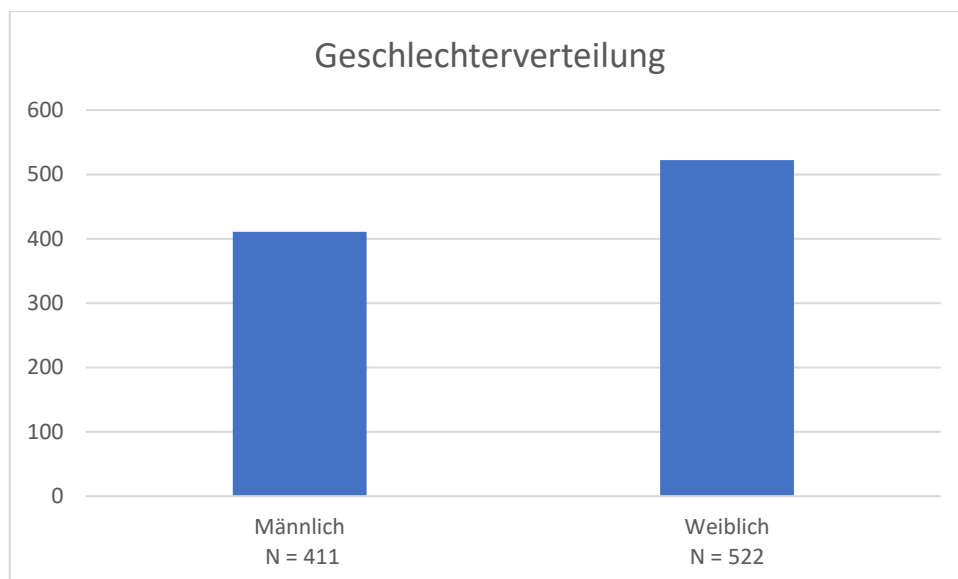


Abbildung 3: Verteilung der Patienten nach Geschlecht.

Unter den 522 weiblichen Patienten wurden 43 Personen (8,2 %) der Gruppe des „Diabetes mellitus Typ 2“ zugeordnet, 83 Patientinnen (15,9 %) der „arteriellen Hypertonie“ und 49 Personen (9,4 %) der „Hypercholesterinämie“.

Das Durchschnittsalter von Patienten mit einer bipolaren Störung betrug 45,7 Jahre ($\pm 11,8$). Hiervon waren 124 (52,1 %) Patienten männlich und 114 (47,9 %) Patienten weiblich. Die Patientengruppe, die an einer depressiven Episode litt, war im Schnitt 44,9 ($\pm 12,8$) Jahre alt und bestand aus 198 (45,9 %) Männern und 233 (54,1 %) Frauen. Unter den Patienten, die die Diagnose einer rezidivierenden Depression aufwiesen, waren 87 männlich und 174 Patientinnen weiblich. Das Durchschnittsalter betrug in dieser Gruppe 46,6 ($\pm 12,2$) Jahre (s. Tabelle 1).

	Bipolar	Depressive Episode	Rezidivierende Depression
Alter	45.7 \pm 11,8	44.9 \pm 12,8	46.6 \pm 12,2
Geschlecht [m / w]	52,1 % / 47,9 %	45,9 % / 54,1 %	33,1 % / 66,9 %
Hypertonie	39 (16,4 %)	59 (13,7 %)	61 (23,4 %)
Diabetes mellitus Typ 2	27 (11,3 %)	22 (5,1 %)	29 (11,1%)
Hypercholesterinämie	31 (13%)	45 (10,4%)	41 (15,7 %)
Aufenthaltsdauer	133,18 \pm 174,6	61,80 \pm 73,4	130,2 \pm 155,0
Aufenthalte	3,06 \pm 3.21	1,55 \pm 1,42	3,02 \pm 3.51

Tabelle 1: Überblick über die Verteilung des Alters, des Geschlechts, der Risikofaktoren sowie der Aufenthaltsdauer und Anzahl der Aufenthalte in Abhängigkeit von den Hauptdiagnosen.

3.1.1 Verteilung der Risikofaktoren

Unter den 933 Probanden wiesen 79 (8,5 %) „Diabetes mellitus Typ 2“ als kardiovaskulären Risikofaktor auf. 159 Patienten (17,0 %) wurden den Kriterien nach der „arteriellen Hypertonie“ zugeordnet und 118 Patienten (12,6 %) zeigten den Risikofaktor der Hypercholesterinämie (s. Abbildung 4).

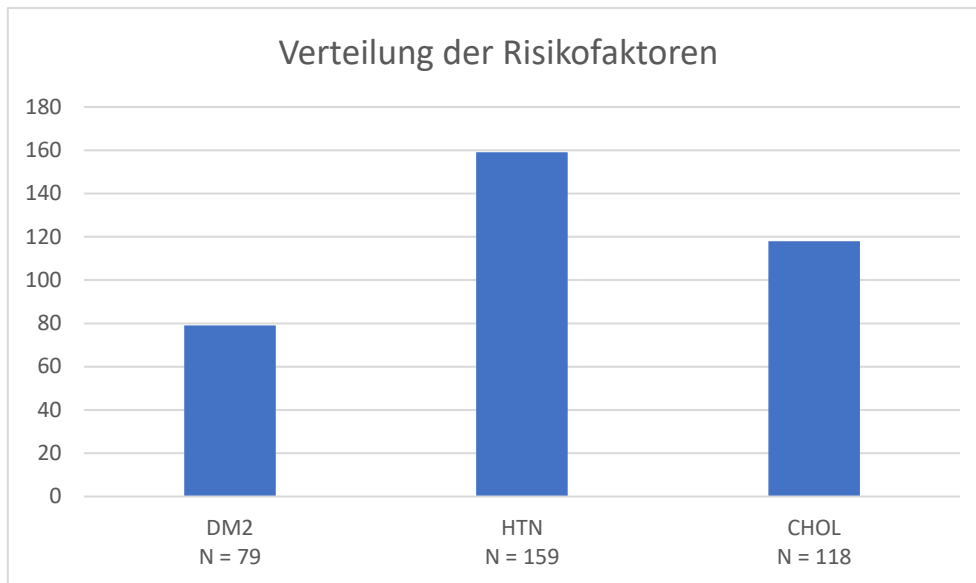


Abbildung 4: Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der Patientenpopulation.

3.1.2 Gleichzeitiges Vorliegen der Risikofaktoren

Bei näherer Betrachtung ergab sich, dass die untersuchten Risikofaktoren zum überwiegenden Teil nicht isoliert auftraten, sondern als Kombination einzelner oder mehrerer Risikofaktoren. An Tabelle 2 wird gezeigt, dass von den 79 Patienten, die die Diagnose eines „Diabetes mellitus Typ 2“ aufwiesen, nur bei 25 dieser Risikofaktor allein auftrat. Innerhalb der Untersuchungsgruppe wurden 159 Patienten identifiziert, die an einer arteriellen Hypertonie erkrankt waren. Hiervon hatten lediglich 84 Patienten diesen als einzigen Risikofaktor. Der „Hypercholesterinämie“ gehörten 53 Patienten an, die nur diese als Risikofaktor vorwiesen. 23 Patienten (2,5 %) wurden nur die Risikofaktoren „Diabetes mellitus Typ 2“ und „arterielle Hypertonie“ zugeordnet, 34 Patienten (5,0%) nur die Risikofaktoren „arterielle Hypertonie“ und „Dyslipidämie“ und 13 Patienten (1,4 %) nur die Risikofaktoren „Diabetes mellitus Typ 2“ und „Dyslipidämie“. In 18 Fällen (1,9 %) lagen alle drei Risikofaktoren vor.

RF	DM2	HTN	CHOL	DM2 & CHOL	DM2 & HTN	HTN & CHOL	HTN & DM2 & CHOL	Referenzgruppe	Gesamt
N	25	84	53	13	23	34	18	683	933
%	2,7	9,0	5,7	1,4	2,5	5,0	1,9	73,2	100

Tabelle 2: Absolute und prozentuale Verteilung der Risikofaktoren sowie der Referenzgruppe.

Eine detailliertere Betrachtung der komplexen Zusammenhänge zwischen den Risikofaktoren bieten die folgenden Tabellen. Diese liefern einen Überblick über die vorliegenden Kombinationen der Risikofaktoren innerhalb der untersuchten Probandengruppe. Der Tabelle 3 kann man beispielsweise entnehmen, dass von 31 Patienten, die die Risikofaktoren Diabetes mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie aufwiesen, 18 (58,1 %) auch den Risikofaktor einer arteriellen Hypertonie präsentierten. Von 767 Personen, die weder den Fällen des Diabetes mellitus Typ 2 noch der Hypercholesterinämie zuzuordnen waren, zeigten jedoch lediglich 84 Personen (11 %) den Risikofaktor der arteriellen Hypertonie.

		HTN		
DM2	CHOL	Ja	Nein	
Ja	Ja	18 58,1	13 41,9	31 100%
	Nein	23 47,9	25 52,1	48 100%
Nein	Ja	34 39,1	53 60,9	87 100%
	Nein	84 11,0	683 89,0	767 100%

Tabelle 3: Verteilung von Risikofaktor HTN in Abhängigkeit von DM2 und CHOL

In Tabelle 4 erkennt man hierzu analog, dass von 41 Patienten, die unter dem Risikofaktor der arteriellen Hypertonie sowie den des Diabetes mellitus Typ 2 litten, 18 (43,9 %) auch eine Hypercholesterinämie diagnostiziert bekommen hatten. Hingegen fanden sich unter 736 Patienten, die weder den Risikofaktor einer arteriellen Hypertonie

noch eines Diabetes mellitus Typ 2 präsentierten, lediglich 53 (7,2 %) die eine Hypercholesterinämie hatten.

		CHOL		
HTN	DM2	Ja	Nein	
Ja	Ja	18 43,9	23 56,1	41 100%
	Nein	34 28,8	84 71,2	118 100%
Nein	Ja	13 34,2	25 65,8	38 100%
	Nein	53 7,2	683 92,8	736 100%

Tabelle 4: Verteilung von Risikofaktor CHOL in Abhängigkeit von HTN und DM2.

Betrachtet man Tabelle 5 mit Diabetes mellitus Typ 2 als abhängigen Risikofaktor, so erkennt man, dass bei 52 Patienten mit einer Hypercholesterinämie und einer arteriellen Hypertonie 18 (34,6 %) auch einen Diabetes mellitus Typ 2 präsentierten. Hingegen ist zu erkennen, dass bei 708 Patienten, bei denen weder eine Hypercholesterinämie noch eine arterielle Hypertonie vorlagen, eine 96,5 % Wahrscheinlichkeit bestand, dass diese auch keinen Diabetes mellitus Typ 2 aufwiesen.

		DM2		
CHOL	HTN	Ja	Nein	
Ja	Ja	18 34,6	34 65,4	52 100%
	Nein	13 19,7	53 80,3	66 100%
Nein	Ja	23 21,5	84 78,5	107 100%
	Nein	25 3,5	683 96,5	708 100%

Tabelle 5: Verteilung von Risikofaktor DM2 in Abhängigkeit von CHOL und HTN.

Zusammenfassend lässt sich an den vorangegangenen Tabellen erkennen, dass zwischen den untersuchten Risikofaktoren komplexe Zusammenhänge bestehen und die

untersuchten Risikofaktoren nur selten isoliert vorkommen. Um die isolierten Einflüsse der jeweiligen Risikofaktoren zu untersuchen, wurden daher Gruppen erstellt, welche jeweils genau einen Risikofaktor, genau zwei Risikofaktoren oder genau alle drei Risikofaktoren aufweisen und mit einer Gruppe ohne Risikofaktoren verglichen. Diese wurden mit „nur_DM2“ für die Gruppe welche nur Diabetes mellitus Typ 2, „nur_HTN“ für die Gruppe welche nur die arterielle Hypertonie und „nur_CHOL“ für die Gruppe welche nur die Hypercholesterinämie als Risikofaktor aufweist, bezeichnet. Die Gruppe ohne Risikofaktoren trägt den Namen „Referenzgruppe“ (s. Tabelle 6).

Abkürzung	Vorliegende kardiovaskuläre Risikofaktoren
nur_DM2	Diabetes mellitus Typ 2 als einziger Risikofaktor
nur_HTN	Arterielle Hypertonie als einziger Risikofaktor
nur_CHOL	Hypercholesterinämie als einziger Risikofaktor
DM2 & HTN	Genau Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie liegen vor
DM2 & CHOL	Genau Diabetes mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie liegen vor
HTN & CHOL	Genau arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie liegen vor
DM2 & HTN & CHOL	Alle drei Risikofaktoren liegen vor
RefG	Referenzgruppe / Kein Risikofaktor liegt vor

Tabelle 6: Bezeichnungen der in den Analysen verwendeten Gruppen.

3.1.3 Aufenthaltsdauer in Tagen

Die durchschnittliche Gesamtaufenthaltsdauer aller Patienten betrug 99,3 Tage. Die Aufenthaltsdauer war in der Gruppe, in der die arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie in Kombination vorlagen mit 156 Tagen am höchsten. Hiernach folgten die Gruppen mit allen drei Risikofaktoren und die Gruppe bei der Diabetes mellitus Typ 2

isoliert auftrat mit je durchschnittlich 141,4 Tagen. Letzterer war in den Gruppen, in denen nur ein Risikofaktor vorlag, der mit der durchschnittlich höchsten Aufenthaltsdauer, gefolgt von „nur_HTN“ an zweiter und „nur_CHOL“ an dritter Stelle. Die Referenzgruppe, die keine dieser drei Risikofaktoren vorwies, hatte eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 89,5 Tagen und damit die zweitkürzeste. Die kürzeste Aufenthaltsdauer hatte die Kombination der beiden Risikofaktoren „Diabetes mellitus Typ 2“ und „Hypercholesterinämie“ mit 85,9 Tagen (s. Abbildung 5).

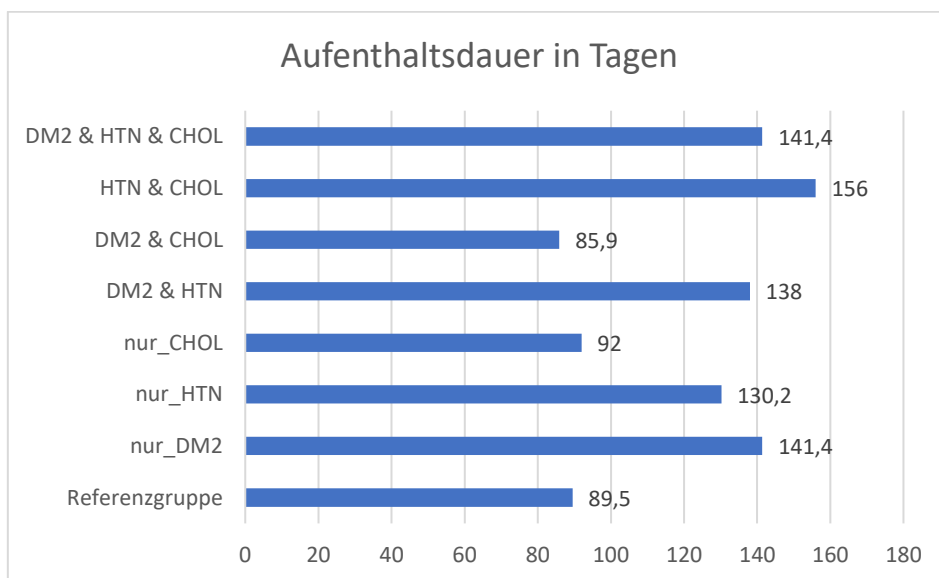


Abbildung 5: Überblick über die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in Tagen.

Bei den Teilgruppen bipolar und unipolar hatten jeweils die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als einzigem Risikofaktor die längste Aufenthaltsdauer und die Patienten mit einer arteriellen Hypertonie die zweitlängste. Bei den unipolar erkrankten hatte die Gruppe „nur_CHOL“ mit 83 Tagen und bei den bipolar erkrankten die Referenzgruppe mit 106 Tagen die kürzeste Aufenthaltsdauer.

3.1.4 Anzahl der Aufenthalte

Die durchschnittliche Anzahl der Hospitalisierungen aller Probanden betrug 2,35 Aufenthalte. Die durchschnittliche Aufenthaltsanzahl war in der Kombination aller drei Risikofaktoren mit 3,89 Aufenthalten am höchsten. Die zweithöchste durchschnittliche Anzahl lag in der Gruppe der „DM2 & HTN“, danach folgte die Gruppe mit „DM2 & CHOL“. Unter den einzeln betrachteten Risikofaktoren hatten die Patienten mit

„nur_DM2“ mit 3,4 die meisten Aufenthalte, danach folgte die Gruppe mit „nur_HTN“ und zuletzt die Gruppe „nur_CHOL“, die mit 2,74 Aufenthalten unter allen Risikofaktorkombinationen am wenigsten Aufenthalte aufwies. Die Referenzgruppe hatte mit 2,05 insgesamt am wenigsten Aufenthalte (s. Abbildung 5).

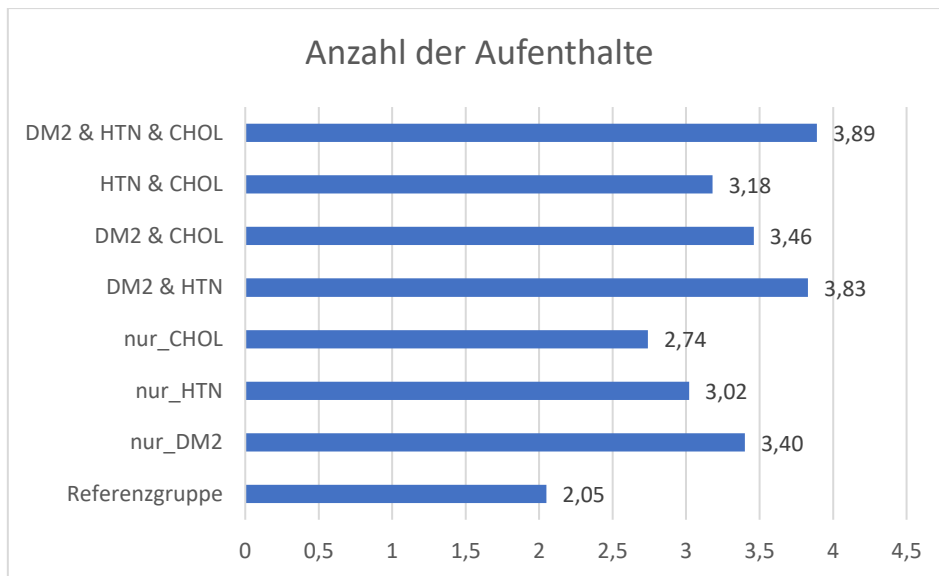


Abbildung 6: Überblick über die durchschnittliche Anzahl der Aufenthalte.

Unter den bipolar erkrankten Patienten hatten diejenigen mit „nur_DM2“ die häufigsten Aufenthalte, gefolgt von den Patienten mit „nur_CHOL“ und zuletzt die Gruppe mit „nur_HTN“. Die Referenzgruppe hatte unter den bipolaren Patienten mit 2,48 am wenigsten Aufenthalte. Die Teilgruppe der unipolar erkrankten hatte bei den Patienten mit „nur_HTN“ mit 2,96 die meisten Aufenthalte. Die zweitmeisten Aufenthalte präsentierte die Gruppe mit „nur_DM2“ als Risikofaktor. Patienten mit „nur_CHOL“ hatten die wenigsten Aufenthalte unter den Gruppen mit Risikofaktor. Auch bei den unipolar erkrankten hatte die Referenzgruppe mit 1,91 die wenigsten Aufenthalte.

3.2 Besteht ein Unterschied zwischen der Aufenthaltsdauer von Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren und von Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren?

Im folgenden Abschnitt wird im Rahmen von Gleichheitshypothesen die Assoziation zwischen dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und der Dauer stationärer Aufenthalte untersucht.

3.2.1 Probanden mit genau einem Risikofaktor

Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 2

Die Gruppe des kardiovaskulären Risikofaktors „Diabetes mellitus Typ 2“ beinhaltete alle Patienten, die entweder die Diagnose im Arztbrief geschrieben hatten oder ein orales Antidiabetikum bzw. Insulin einnahmen. Diese Gruppe wurde im Vergleich zu den restlichen Probanden, die nicht diesen Kriterien entsprachen, untersucht. Probanden, welche Diabetes mellitus als einzigen Risikofaktor aufweisen, zeigen eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 141,4 Tagen (Standardabweichung 147,2 Tage) und eine mediane Aufenthaltsdauer von 94,0 Tagen. Die Referenzgruppe, in der kein Risikofaktor vorliegt, zeigt eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 89,5 Tagen (Standardabweichung von 128,2 Tage) und eine mediane Aufenthaltsdauer von 48,0 Tagen. Im Durchschnitt sind Probanden mit Diabetes mellitus als einzigem Risikofaktor 51,9 Tage länger in stationärer psychiatrischer Behandlung gewesen als die Probanden der Referenzgruppe. Diese Differenz ist signifikant ($p < 0,01$) und hat eine Effektstärke von 0,40.

Aufenthaltsdauer					
Gruppe	MW	SD	MED	N	Test
nur_DM2	141,4	147,2	94,0	25	z = -2,85 p < 0,01
Referenzgruppe	89,5	128,2	48,0	683	
Differenz	51,9	Effektstärke: 0,40			

Tabelle 7: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zur Aufenthaltsdauer bei Risikofaktor nur_DM2 vs. Referenzgruppe

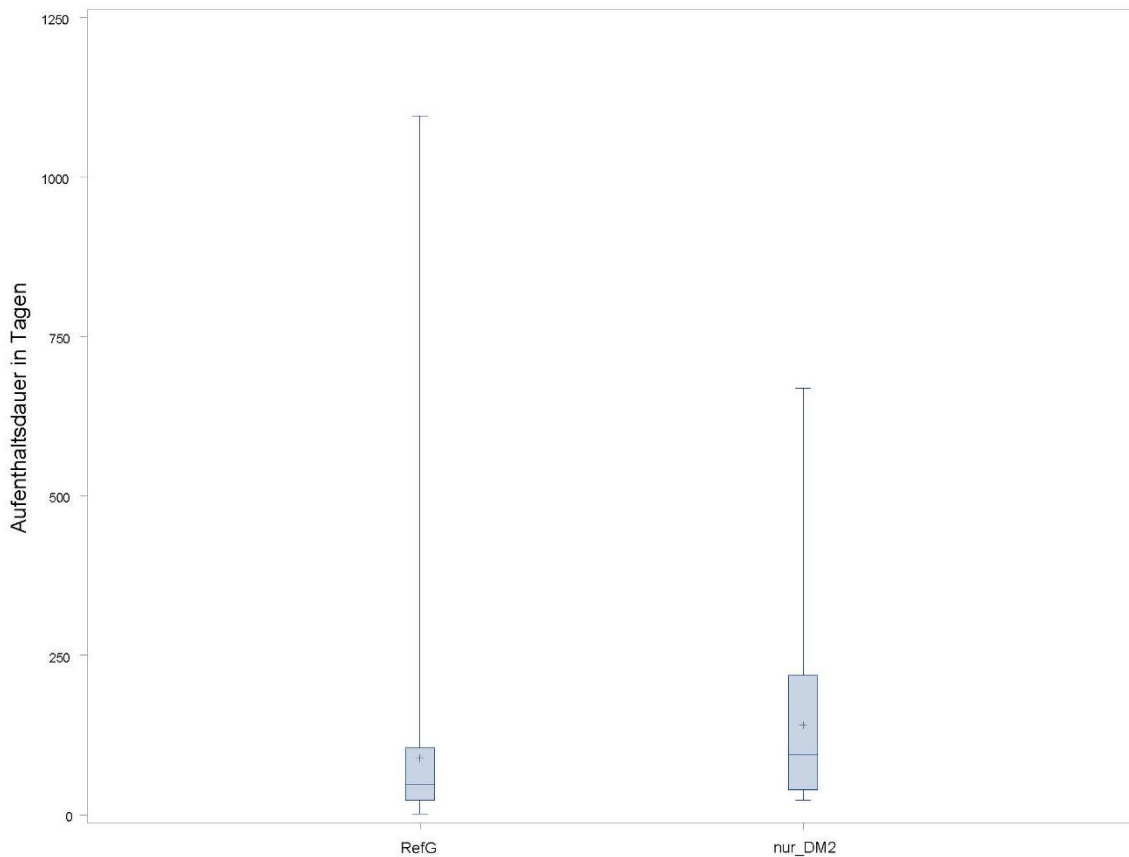


Abbildung 7: Boxplots der Aufenthaltsdauer von der Referenzgruppe und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als einzigem Risikofaktor.

Risikofaktor arterielle Hypertonie

Die Gruppe des kardiovaskulären Risikofaktors „arterielle Hypertonie“ wurde von Personen mit Diagnose der „arteriellen Hypertonie“ im Arztbrief gebildet. Betrachtet man die Probanden mit arterieller Hypertonie als einzigem Risikofaktor, so ergibt sich eine

durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 130,2 Tagen (Standardabweichung von 129,6 Tagen) und eine mediane Aufenthaltsdauer von 90,5 Tagen. Zwischen den Probanden, die nur den Risikofaktor arterielle Hypertonie aufweisen, und der Referenzgruppe beträgt die Differenz der Dauer der stationären Behandlung 40,7 Tage. Diese Differenz ist signifikant ($p < 0,01$). Die Effektstärke des Vergleichs zwischen dem Risikofaktor arterielle Hypertonie und der Referenzgruppe beträgt 0,32.

Aufenthaltsdauer					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_HTN	130,2	129,6	90,5	84	$z = -4,47$
Referenzgruppe	89,5	128,2	48,0	683	$p < 0,01$
Differenz	40,7	Effektstärke: 0,32			

Tabelle 8: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zur Aufenthaltsdauer bei Risikofaktor nur_HTN vs. Referenzgruppe.

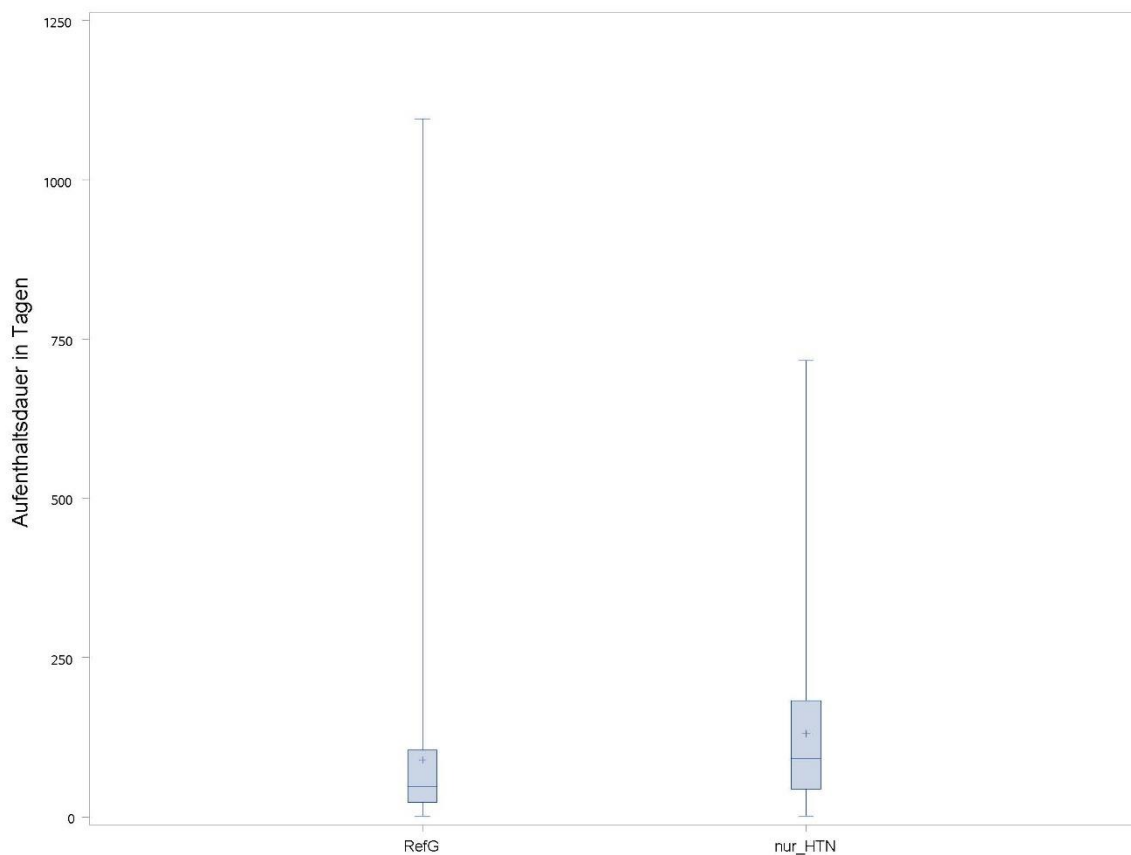


Abbildung 8: Boxplot Aufenthaltsdauer in Tagen von der Referenzgruppe und von Patienten mit arterieller Hypertonie als einzigem Risikofaktor.

Risikofaktor Hypercholesterinämie

Der „Hypercholesterinämie“ als kardiovaskulärer Risikofaktor wurden Patienten mit der Diagnose im Arztbrief oder der Einnahme von Statinen zugeordnet. Der Einfluss von Hypercholesterinämie als alleinigem Risikofaktor zeigt mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 92,0 Tagen (Standardabweichung 106,1 Tage) eine Differenz von 2,5 Tagen im Vergleich zur durchschnittlichen Aufenthaltsdauer der Referenzgruppe ohne Risikofaktoren. Die mediane Aufenthaltsdauer beträgt 52 Tage. Eine Signifikanz ist bei einem p-Wert von 0,59 nicht gegeben. Die Effektstärke der Differenz zwischen der Aufenthaltsdauer des Risikofaktors und der Referenzgruppe beträgt 0,02.

Aufenthaltsdauer					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_CHOL	92,0	106,1	52,0	53	$z = -0,54$
Referenzgruppe	89,5	128,2	48,0	683	$p = 0,59$
Differenz	2,5	Effektstärke: 0,02			

Tabelle 9: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zur Aufenthaltsdauer bei Risikofaktor CHOL allein vs. Referenzgruppe.



Abbildung 9: Boxplot Aufenthaltsdauer in Tagen von der Referenzgruppe und von Patienten mit Hypercholesterämie als einzigen Risikofaktor.

3.2.2 Probanden mit genau zwei Risikofaktoren

Im Folgenden soll untersucht werden, ob das Hinzunehmen eines zusätzlichen Risikofaktors auch zu einer Addition der Aufenthaltsdauer führt. Hierbei wurden Probanden mit genau zwei der drei definierten Risikofaktoren mit der Referenzgruppe ohne Risikofaktoren verglichen.

Risikofaktoren Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie

Die Untersuchung der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von Probanden, welche Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie als Risikofaktoren aufweisen, zeigt einen Mittelwert bei 138,0 Tagen (Standardabweichung 143,5 Tage) sowie einer medianen Aufenthaltsdauer von 94,0 Tagen. Es ergibt sich somit eine Differenz zur durchschnittlichen Aufenthaltsdauer der Referenzgruppe von 48,5 Tagen. Mit $p < 0,01$ ist der Vergleich signifikant und zeigt eine Effektstärke von 0,38.

Aufenthaltsdauer					
	MW	SD	MED	N	Test
DM2 & HTN	138,0	143,5	94,0	23	z = -2,73 p < 0,01
Referenzgruppe	89,5	128,2	48,0	683	
Differenz	48,5	Effektstärke: 0,38			

Tabelle 10: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zur Aufenthaltsdauer bei Vorliegen der Risikofaktoren DM2 & HTN vs. Referenzgruppe

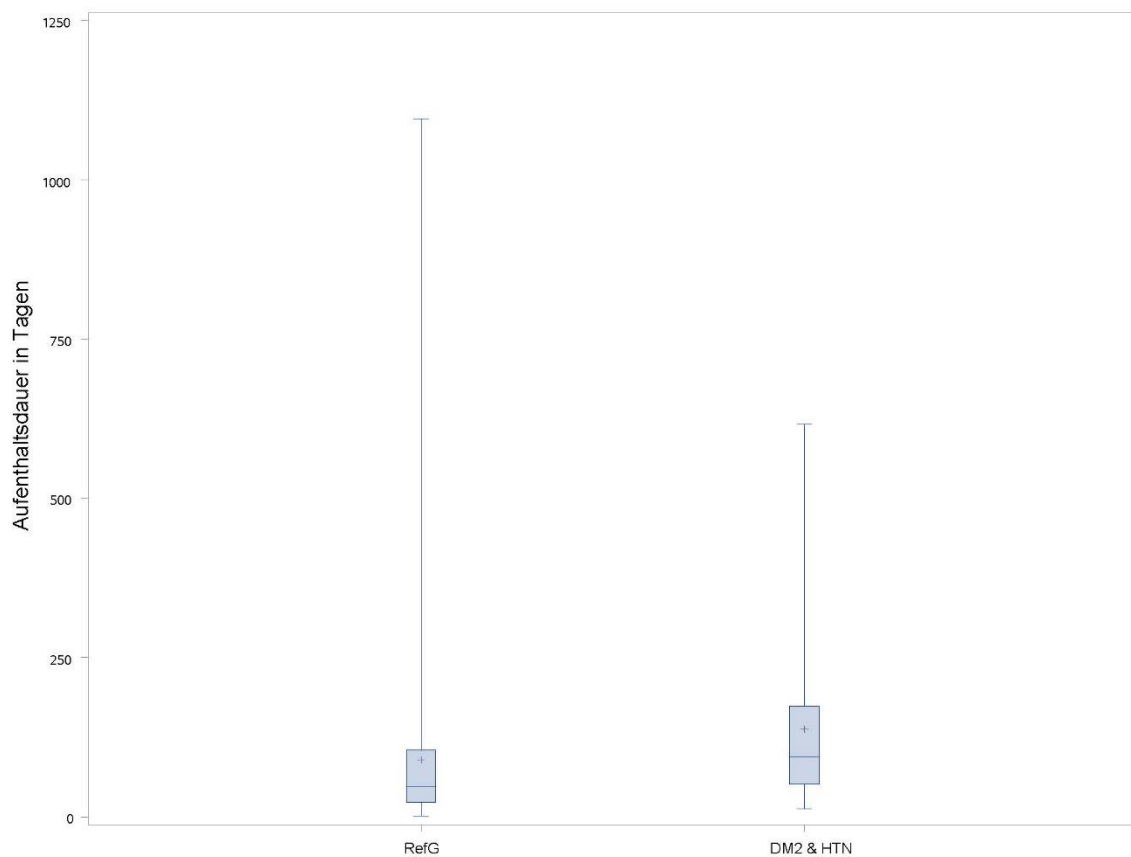


Abbildung 10 Boxplot Aufenthaltsdauer in Tagen von der Referenzgruppe und von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie als gemeinsam vorliegende Risikofaktoren.

Risikofaktoren Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie

Betrachtet man Probanden, bei denen genau die zwei Risikofaktoren Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie vorliegen, so ergibt sich eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 85,9 Tagen (Standardabweichung 85,3 Tage) und einer medianen Aufenthaltsdauer von 13,0 Tagen. Diese Probanden hatten eine im Schnitt 3,6 Tage kürzere stationäre Aufenthaltsdauer als Probanden der Referenzgruppe ohne Risikofaktoren. Eine Signifikanz ist mit $p = 0,54$ nicht gegeben. Die Effektstärke der Differenz beträgt $-0,03$.

Aufenthaltsdauer					
	MW	SD	MED	N	Test
DM2 & CHOL	85,9	85,3	55,0	13	$z = -0,62$
Referenzgruppe	89,5	128,2	48,0	683	$p = 0,54$
Differenz	-3,6	Effektstärke: -0,03			

Tabelle 11: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zur Aufenthaltsdauer bei Vorliegen der Risikofaktoren DM2 & CHOL vs. Referenzgruppe

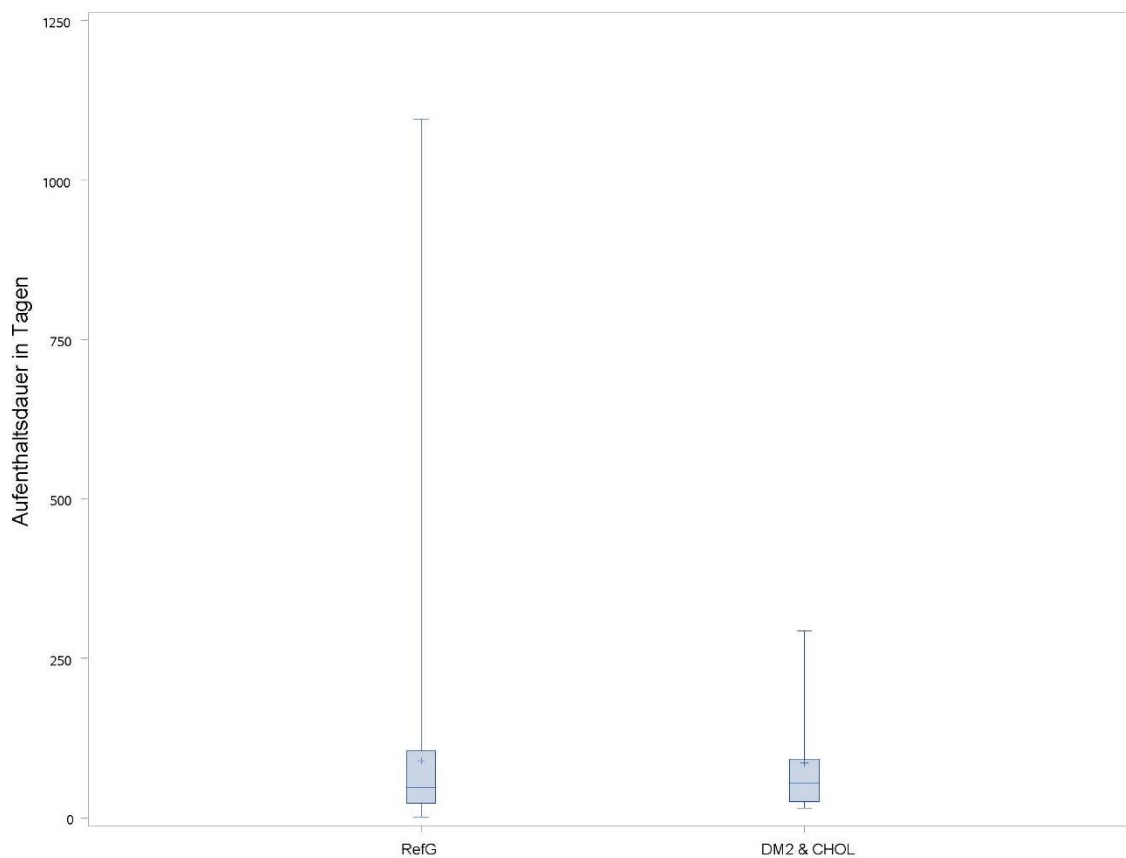


Abbildung 11: Boxplot Aufenthaltsdauer in Tagen von der Referenzgruppe und von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie als gemeinsam vorliegende Risikofaktoren.

Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie

Der Einfluss von arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie als gemeinsam vorliegende Risikofaktoren zeigt sich mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 156,0 Tagen (Standardabweichung 243,2 Tage) und einem Median bei 73,0 Tagen.

Im Vergleich zur Referenzgruppe wird somit eine um durchschnittlich 66,5 Tage längere Aufenthaltsdauer beobachtet. Das Ergebnis ist mit $p = 0,09$ nicht signifikant. Die Effektstärke des Vergleichs der beiden Risikofaktoren mit der Referenzgruppe beträgt 0,52.

Aufenthaltsdauer					
	MW	SD	MED	N	Test
HTN & CHOL	156,0	243,2	73,0	47	z = -1,70 p = 0,09
Referenzgruppe	89,5	128,2	48,0	683	
Differenz	66,5	Effektstärke: 0,52			

Tabelle 12: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zur Aufenthaltsdauer bei Vorliegen der Risikofaktoren HTN & CHOL vs. Referenzgruppe.

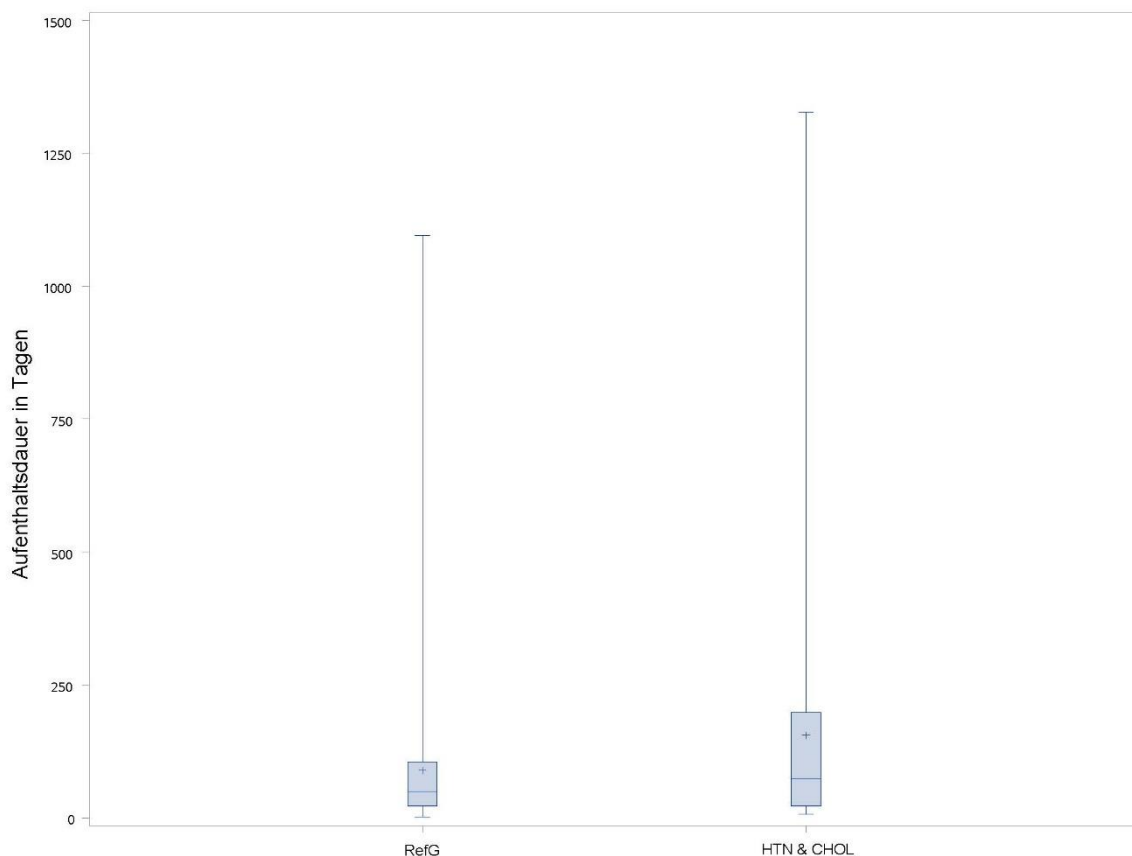


Abbildung 12: Boxplot Aufenthaltsdauer in Tagen von der Referenzgruppe und von Patienten mit arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie als gemeinsam vorliegende Risikofaktoren.

3.2.3 Probanden mit genau allen drei beobachteten Risikofaktoren

Probanden, bei denen alle drei Risikofaktoren gemeinsam vorliegen, zeigen mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 141,4 Tagen (Standardabweichung 148,6 Tage) eine im Durchschnitt um 51,9 Tage längere Aufenthaltsdauer als Probanden der Referenzgruppe mit 89,5 Tagen. Die mediane Aufenthaltsdauer liegt bei 86 Tagen. Das Ergebnis zeigt jedoch mit $p = 0,06$ keine Signifikanz. Die Effektstärke des Vergleichs zwischen den drei untersuchten Risikofaktoren und der Referenzgruppe beträgt 0,41.

Aufenthaltsdauer					
	MW	SD	MED	N	Test
DM2 & HTN & CHOL	141,4	148,6	86,0	18	$z = -1,91$
Referenzgruppe	89,5	128,2	48,0	683	$p = 0,06$
Differenz	51,9	Effektstärke: 0,41			

Tabelle 13: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zur Aufenthaltsdauer bei Vorliegen von drei Risikofaktoren vs. Referenzgruppe

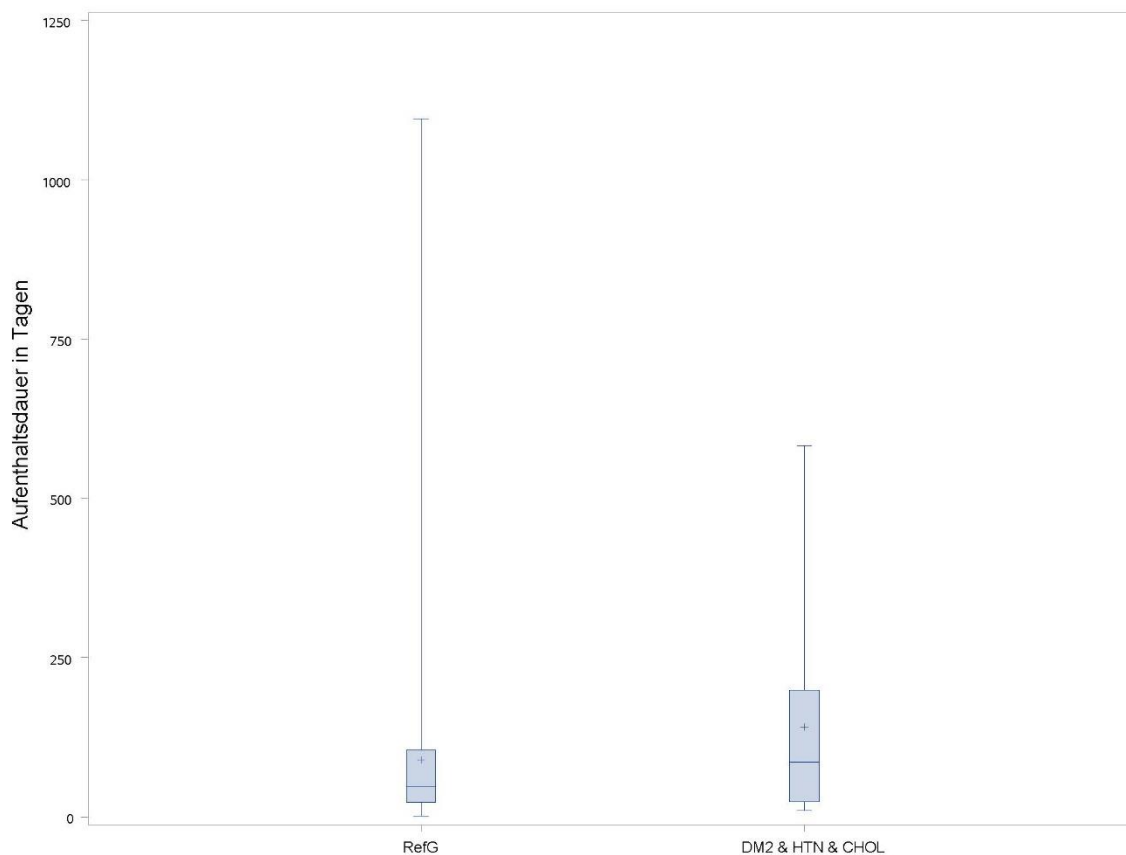


Abbildung 13: Boxplot Aufenthaltsdauer in Tagen von der Referenzgruppe und von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie als gemeinsam vorliegende Risikofaktoren.

3.2.4 Bleiben die Effekte der Risikofaktoren auf die Aufenthaltsdauer erhalten, wenn man die Teilgruppen Bipolar / Unipolar betrachtet?

In dem Abschnitt 3.2.1 wurde überprüft, ob sich die Aufenthaltsdauer von affektiv erkrankten Patienten mit einem kardiovaskulären Risikofaktor von affektiv erkrankten Patienten ohne kardiovaskulären Risikofaktor unterscheidet. Im nun folgenden Abschnitt soll untersucht werden, ob sich die Unterschiede auch finden lassen, wenn die untersuchte Patientengruppe in die Teilgruppen der bipolar und unipolar erkrankten aufgeteilt wird. Da die Strata deutlich kleiner als zehn waren, wurde auf die Analysen der Risikofaktorkombinationen verzichtet.

Bipolar erkrankte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 als einzigem Risikofaktor zeigt sich im Vergleich zur Referenzgruppe und bei Betrachtung der Polarität eine Differenz der Aufenthaltsdauer von 130,3 Tagen, wenn diese unter einer bipolaren Störung leiden. Der Median liegt hierbei bei 220 Tagen. Das Ergebnis ist mit $P = 0,06$ knapp nicht signifikant und weist eine Effektstärke von 0,96 auf.

Bipolar (N = 167)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_DM2	236,3	233,0	220,0	7	$z = 1,87$
Referenzgruppe	106,0	135,8	56,0	160	$p = 0,06$
Differenz	130,3	Effektstärke: 0,96			

Tabelle 14: Nicht-parametrischer Test zur Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Risikofaktor nur_DM2 bei Patienten mit bipolarer Störung

Unipolar erkrankte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Unipolar depressiv erkrankte Probanden weisen eine um 20,1 Tage längere Verweildauer auf, wenn Diabetes mellitus Typ 2 als einziger Risikofaktor vorhanden ist. Die mediane Aufenthaltsdauer liegt bei 82 Tagen. Es zeigt sich mit $p = 0,05$ ein signifikantes Ergebnis mit einer Effektstärke der Differenz von 0,16.

Unipolar (N = 541)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_DM2	104,6	79,2	82,0	18	$z = 2,24$
Referenzgruppe	84,5	125,4	45,0	523	$p = 0,03$
Differenz	20,1	Effektstärke: 0,16			

Tabelle 15: Nicht-parametrischer Test zur Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Risikofaktor nur_DM2 bei Patienten mit unipolarer Depression

Bipolar erkrankte Patienten mit arterieller Hypertonie

Betrachtet man die Probanden, welche bipolar erkrankt und gleichzeitig den Risikofaktor der arteriellen Hypertonie aufweisen, so zeigt sich eine um 84,4 Tage längere Aufenthaltsdauer sowie eine mediane Aufenthaltsdauer von 159,9 Tagen. Die Differenz der Aufenthaltsdauer ist mit $p < 0,01$ signifikant und zeigt eine Effektstärke von 0,62.

Bipolar (N = 177)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_HTN	190,4	159,9	184,0	17	z = 2,96 p < 0,01
Referenzgruppe	106,0	135,8	56,0	160	
Differenz	84,4	Effektstärke: 0,62			

Tabelle 16: Nicht-parametrischer Test zur Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Risikofaktor nur_HTN bei Patienten mit bipolarer Störung

Unipolar erkrankte Patienten mit arterieller Hypertonie

Der Risikofaktor arterielle Hypertonie zeigt bei Probanden mit unipolarer Depression mit 114,9 Tagen eine um 30,4 Tage längere Aufenthaltsdauer als bei der Referenzgruppe. Die mediane Aufenthaltsdauer liegt bei 86 Tagen. Der Effekt ist mit $p < 0,01$ signifikant. Der Vergleich hatte eine Effektstärke von 0,24.

Unipolar (N = 590)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_HTN	114,9	117,2	86,0	67	z = 3,65 p < 0,01
Referenzgruppe	84,5	125,4	45,0	523	
Differenz	30,4	Effektstärke: 0,24			

Tabelle 17: Nicht-parametrischer Test zur Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Risikofaktor nur_HTN bei Patienten mit unipolarer Depression.

Bipolar erkrankte Patienten mit Hypercholesterinämie

Liegt bei Probanden mit einer bipolaren Störung nur der Risikofaktor Hypercholesterinämie vor, so kann eine durchschnittlich um 23,3 Tage höhere Aufenthaltsdauer als

bei der Referenzgruppe ohne Risikofaktoren beobachtet werden. Der Median liegt bei diesen Probanden bei 55 Tagen. Die Effektstärke der Differenz beträgt 0,18. Mit $p = 0,61$ ist das Ergebnis jedoch nicht signifikant.

Bipolar (N = 170)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_CHOL	130,7	147,1	55,0	10	$z = 0,51$
Referenzgruppe	106,0	135,8	56,0	160	$p = 0,61$
Differenz	23,3	Effektstärke: 0,18			

Tabelle 18: Nicht-parametrischer Test zur Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Risikofaktor nur_CHOL bei Patienten mit bipolarer Störung.

Unipolar erkrankte Patienten mit Hypercholesterinämie

Unipolar depressiv erkrankte Patienten weisen, wenn nur der Risikofaktor Hypercholesterinämie vorliegt, eine um 1,5 Tage kürzere Aufenthaltsdauer als die Referenzgruppe auf. Der Median beträgt hierbei 52 Tage und die Effektstärke des Vergleichs 0,01. Das Ergebnis ist mit $p = 0,66$ nicht signifikant.

Unipolar (N = 566)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_CHOL	83,0	94,2	52,0	43	$z = 0,45$
Referenzgruppe	84,5	125,4	45,0	523	$p = 0,66$
Differenz	-1,5	Effektstärke: 0,01			

Tabelle 19: Nicht-parametrischer Test zur Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Risikofaktor nur_CHOL bei Patienten mit unipolarer Depression.

Zusammenfassend lässt Kapitel 3.2.4 erkennen, dass die Effekte der kardiovaskulären Risikofaktoren auch bei Betrachtung der Teilgruppen unipolar und bipolar erhalten bleiben. Der Risikofaktor „nur_HTN“ zeigt für beide Polaritäten ein signifikantes Ergebnis. Bei dem Risikofaktor „nur_DM2“ wurde bei den unipolar erkrankten Patienten ein sig-

nifikanter und bei den bipolar erkrankten ein knapp nicht signifikanter Einfluss beobachtet. Der Risikofaktor „nur_CHOL“ hatte auch bei Berücksichtigung der Teilgruppen bipolar noch unipolar keinen signifikanten Einfluss.

3.2.5 Bleiben die Effekte der Risikofaktoren auf die Aufenthaltsdauer erhalten, wenn auf Alter, Geschlecht und BMI kontrolliert wird?

In dem Abschnitt „Ist die Aufenthaltsdauer bei Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren länger als bei Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren?“ wurde mit Zwei-Gruppen-Vergleichen geprüft, ob sich die Referenzgruppe von Untersuchungsgruppen unterscheidet. Die Untersuchungsgruppen sind dadurch charakterisiert, dass in ihnen genau ein bestimmter, genau zwei bestimmte oder alle drei Risikofaktoren vorliegen. Eventuelle Störvariablen wie Alter, Geschlecht, BMI oder andere, die einerseits mit der abhängigen Variablen Aufenthaltsdauer zusammenhängen und andererseits in der Referenzgruppe und den Untersuchungsgruppen verschieden verteilt sind, wurden in den Vergleichen nicht berücksichtigt.

Diese Störgrößen werden in den Kovarianzanalysen, die im folgenden Abschnitt durchgeführt werden, berücksichtigt. Zu den in dem Abschnitt 3.2.1 durchgeführten Gruppenvergleich gehören je drei Kovarianzanalysen. Der Vergleich der Referenzgruppe mit einer der Untersuchungsgruppen findet sich in der Kovarianzanalyse als zweistufiger Faktor wieder. So gehört zum Vergleich von RefG mit der Gruppe „nur_DM2“ der Faktor „RefG/nur_DM2“, zum Vergleich von RefG mit „nur_HTN“ der Faktor „RefG/nur_HTN“ und zum Vergleich von RefG und „nur_CHOL“ der Faktor „RefG/nur_CHOL“. Hinzu kommt in jeder Kovarianzanalyse eine der Kovariaten Alter, Geschlecht oder BMI.

Alter als Kovariate

Die Vergleiche der Aufenthaltsdauer in der Referenzgruppe mit der Aufenthaltsdauer in der Gruppe „nur_DM2“, „nur_HTN“ und „nur_CHOL“ werden in je einer Kovarianzanalyse mit den Faktoren „RefG/nur_DM2“, „RefG/nur_HTN“ und „RefG/nur_CHOL“ und der Kovariaten Alter wiederholt.

Tabelle 20 enthält die Ergebnisse der Kovarianzanalysen, in denen Aufenthaltsdauer die abhängige Variable ist, die Variablen „RefG/nur_DM2“, „RefG/nur_HTN“ und „RefG/nur_CHOL“ Faktoren und die Variable „Alter“ eine Kovariate sind. Für den Haupteffekt des Faktors „RefG/nur_DM2“ ergibt sich $p = 0,06$, für den Faktor „RefG/nur_HTN“ ergibt sich $p = 0,01$ und für den Faktor „RefG/nur_CHOL“ $p = 0,92$. Für die Kovariate Alter ergeben sich die p-Werte $p = 0,07$, $p = 0,52$ und $p = 0,05$. Die Haupteffekte von „RefG/nur_HTN“ und „RefG/nur_DM2“ sind signifikant bzw. fast signifikant, der Haupteffekt der Variablen „RefG/nur_CHOL“ verfehlt die Signifikanzgrenze von 0,05 deutlich. Das bedeutet, dass die signifikante Differenz der Aufenthaltsdauer zwischen der Referenzgruppe und den Gruppen „nur_DM2“ und „nur_HTN“ auch bei Einbeziehung des Alters in die Analyse erhalten bleibt.

Faktor/Kovariate	r ²	F	p
RefG/nur_DM2	0,01	3,69	0,06
Alter		3,32	0,07
RefG/nur_HTN	0,01	6,18	0,01
Alter		0,41	0,52
RefG/nur_CHOL	0,01	0,01	0,92
Alter		3,74	0,05

Tabelle 20: Kovarianzanalysen der Kovariaten Alter und der zweistufigen Vergleiche von Referenzgruppe mit je einem Risikofaktor.

Geschlecht als Kovariate

In Tabelle 21 werden die Ergebnisse der Kovarianzanalyse gezeigt, in der das Geschlecht die Kovariate darstellt. Für den Haupteffekt des Faktors „RefG/nur_DM2“ ergibt sich $p = 0,07$, für den Faktor „RefG/nur_HTN“ ergibt sich $p = 0,03$ und für den Faktor „RefG/nur_CHOL“ $p = 0,73$. Für den Faktor Geschlecht ergeben sich die p-Werte $p = 0,47$, $p = 0,95$ und $p = 0,04$. Auch hier bleibt die Differenz der Aufenthaltsdauer von „RefG/nur_HTN“ und „RefG/nur_DM2“ signifikant bzw. fast signifikant und somit die Haupteffekte erhalten. Der Haupteffekt der Variablen „RefG/nur_CHOL“ ist mit $p = 0,73$ nicht signifikant.

	r ²	F	p
RefG/nur_DM2 Geschlecht	0,009	3,304 0,519	0,07 0,47
RefG/nur_HTN Geschlecht	0,014	9,019 0,004	0,03 0,95
RefG/nur_CHOL Geschlecht	0,003	0,118 4,09	0,73 0,04

Tabelle 21: Kovarianzanalysen der Kovariaten Geschlecht und der zweistufigen Vergleiche von Referenzgruppe mit je einem Risikofaktor.

BMI als Kovariate

Tabelle 22 enthält die Resultate der Analysen mit BMI als Kovariate. Die Haupteffekte der Faktoren „RefG/nur_DM2“ (p = 0,41), „RefG/nur_HTN“ (p = 0,12) und „RefG/nur_CHOL“ (p = 0,69) verfehlen alle die Signifikanzgrenze. Für die Kovariate BMI ergeben sich die p-Werte p = 0,12, p = 0,05 und p = 0,04. Das Ergebnis der Kovarianzanalyse zeigt eine mögliche Beeinflussung der in den Hauptanalysen berechneten Effekte bei Einbeziehung des BMI.

	r ²	F	p
RefG/nur_DM2 BMI	0,006	0,66 2,42	0,41 0,12
RefG/nur_HTN BMI	0,01	2,68 3,94	0,12 0,05
RefG/nur_CHOL BMI	0,007	0,16 4,09	0,69 0,04

Tabelle 22: Kovarianzanalysen der Kovariaten BMI und der zweistufigen Vergleiche von Referenzgruppe mit je einem Risikofaktor.

Das Kapitel 3.2.5 lässt im Rahmen der Kovarianzanalysen erkennen, dass die in den Hauptanalysen festgestellten Effekte nicht durch das Alter oder das Geschlecht der Probanden, jedoch durch den BMI beeinflusst gewesen sein könnten.

3.3 Besteht ein Unterschied zwischen der Anzahl der Aufenthalte bei Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren?

Im folgenden Abschnitt wird im Rahmen von Gleichheitshypothesen die Assoziation zwischen dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der Anzahl der stationären Aufenthalte untersucht. Die Tabellen enthalten Kennziffern der Variablen „Anzahl der Aufenthalte“ in der Referenzgruppe und der Gruppe der Risikofaktoren sowie die Ergebnisse des Vergleichs der beiden Gruppen mit Hilfe eines nicht-parametrischen Tests.

3.3.1 Patienten mit genau einem Risikofaktor

Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 2

Probanden, welche Diabetes mellitus Typ 2 als einzigen Risikofaktor aufweisen, zeigen eine durchschnittliche Anzahl an Aufenthalten von 3,4 (Standardabweichung 3,34 Aufenthalte) und eine mediane Aufenthaltsanzahl von 2,00. Die Referenzgruppe, in der kein Risikofaktor vorliegt, zeigt eine durchschnittliche Anzahl von 2,05 Aufenthalten (Standardabweichung von 2,24 Aufenthalten) und einem Median bei 2,00 Aufenthalten. Im Durchschnitt hatten Probanden mit Diabetes mellitus als einzigem Risikofaktor eine um 1,35 größere Aufenthaltsanzahl als die Probanden der Referenzgruppe. Diese Differenz ist signifikant ($p = 0,01$) und hat eine Effektstärke von 0,60.

Anzahl der Aufenthalte					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_DM2	3,40	3,34	2,00	25	$z = -2,46$
Referenzgruppe	2,05	2,24	2,00	683	$p = 0,01$
Differenz	1,35	Effektstärke: 0,60			

Tabelle 23: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zur Anzahl der Aufenthalte bei Risikofaktor nur_DM2 vs. Referenzgruppe.

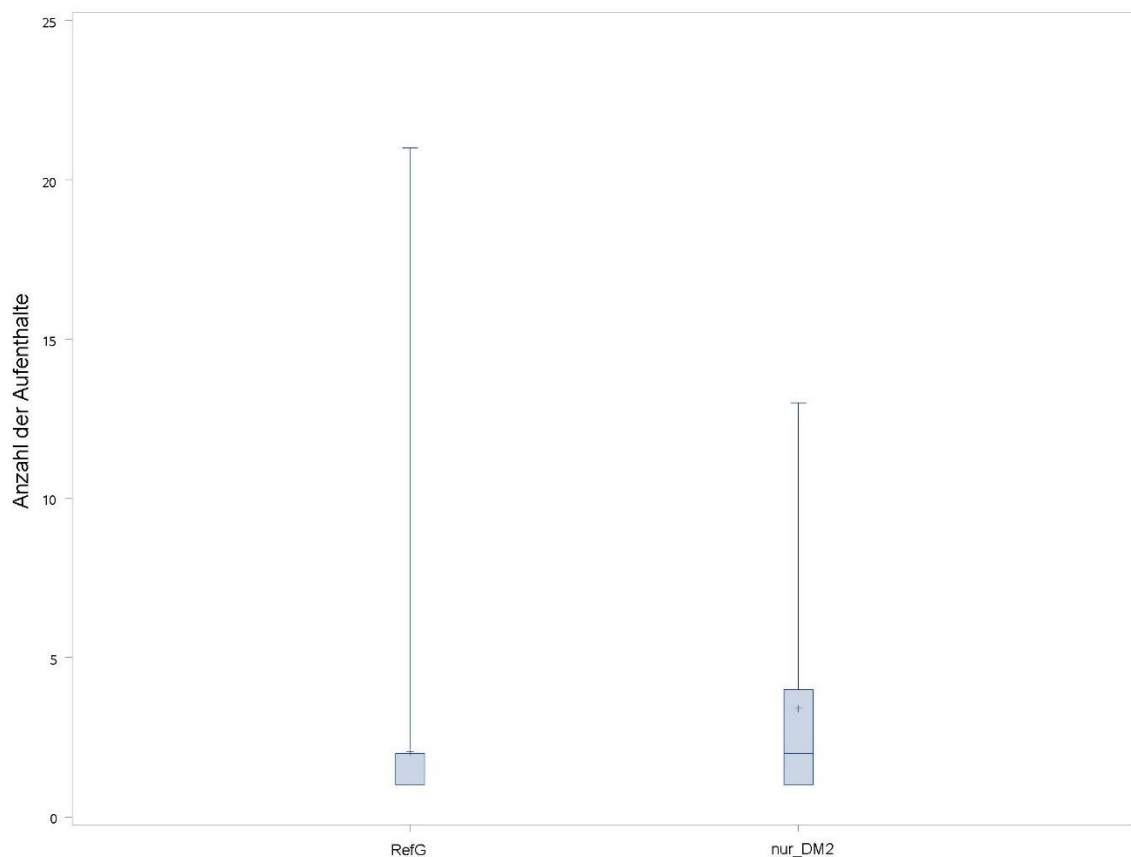


Abbildung 14: Boxplot Anzahl der Aufenthalte von der Referenzgruppe und von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als einzigem Risikofaktor.

Risikofaktor arterielle Hypertonie

Betrachtet man die Probanden mit arterieller Hypertonie als einzigem Risikofaktor, so ergibt sich eine durchschnittliche Anzahl von 3,02 Aufenthalten (Standardabweichung 3,31 Aufenthalte) und eine mediane Aufenthaltsanzahl von 2,00. Zwischen den Probanden, die nur den Risikofaktor arterielle Hypertonie aufweisen, und der Referenzgruppe beträgt die Differenz der Anzahl von Aufenthalten 0,97. Diese Differenz ist signifikant ($p < 0,01$). Die Effektstärke des Vergleichs zwischen arterieller Hypertonie und der Referenzgruppe beträgt 0,43.

Anzahl der Aufenthalte					
	MW	SD	MED	N	Test
Hypertonie allein	3,02	3,31	2,00	84	z = -4,04 p < 0,01
Referenzgruppe	2,05	2,24	2,00	683	
Differenz	0,97	Effektstärke: 0,43			

Tabelle 24: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zur Anzahl der Aufenthalte bei Risikofaktor nur_HTN vs. Referenzgruppe



Abbildung 15: Boxplot Anzahl der Aufenthalte von der Referenzgruppe und von Patienten mit arterieller Hypertonie als einzigem Risikofaktor.

Risikofaktor Hypercholesterinämie

Der Einfluss von Hypercholesterinämie als alleinigem Risikofaktor zeigt mit einer durchschnittlichen Anzahl von 2,74 Aufenthalten (Standardabweichung 4,06 Aufenthalte) eine Differenz von 0,69 Aufenthalten im Vergleich zur durchschnittlichen Aufent-

haltdauer der Referenzgruppe ohne Risikofaktoren. Die mediane Anzahl von Aufenthalten beträgt 1,00. Eine Signifikanz ist bei einem p-Wert von 0,19 nicht gegeben. Die Effektstärke der Differenz beträgt 0,31.

Anzahl der Aufenthalte					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_CHOL	2,74	4,06	1,00	53	z = -1,30 p = 0,19
Referenzgruppe	2,05	2,24	2,00	683	
Differenz	0,69	Effektstärke: 0,31			

Tabelle 25: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zur Anzahl der Aufenthalte bei Risikofaktor nur_CHOL vs. Referenzgruppe.



Abbildung 16: Boxplot Anzahl der Aufenthalte von der Referenzgruppe und von Patienten mit Hypercholesterinämie als einzigem Risikofaktor.

3.3.2 Patienten mit genau zwei Risikofaktoren

Analog zu Kapitel 3.1.2. wird im Folgenden untersucht, ob das Hinzunehmen eines zusätzlichen Risikofaktors auch zu einer Addition der Aufenthaltsanzahl führt. Hierbei wurden Probanden mit genau zwei der drei definierten Risikofaktoren mit der Referenzgruppe ohne Risikofaktoren verglichen.

Risikofaktoren Diabetes mellitus & arterielle Hypertonie

Die Untersuchung der durchschnittlichen Aufenthaltsanzahl von Probanden, welche Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie als Risikofaktoren aufweisen, zeigt einen Mittelwert bei 3,83 (Standardabweichung 5,05 Aufenthalte) sowie einer medianen Anzahl von 2,00 Aufenthalten. Es ergibt sich somit eine Differenz zur durchschnittlichen Anzahl von Aufenthalten der Referenzgruppe von 1,78. Diese hat eine Effektstärke von 0,79. Mit $p < 0,01$ ist das Ergebnis signifikant.

Anzahl der Aufenthalte					
	MW	SD	MED	N	Test
DM2 & HTN	3,83	5,05	2,00	23	$z = -3,22$
Referenzgruppe	2,05	2,24	2,00	683	$p < 0,01$
Differenz	1,78	Effektstärke: 0,79			

Tabelle 26: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zwischen der Risikofaktorkombination DM2 & HTN und der Referenzgruppe in Abhängigkeit von der Anzahl der Aufenthalte.

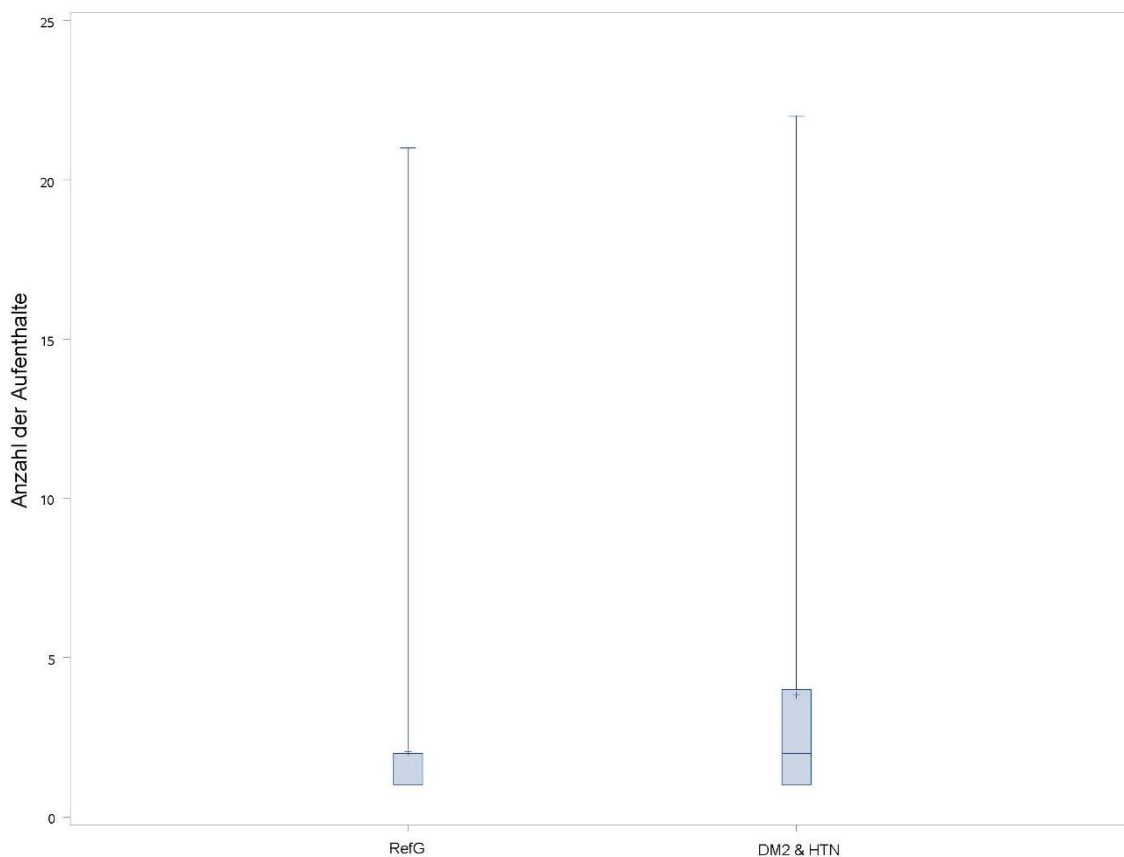


Abbildung 17: Boxplot Anzahl der Aufenthalte von der Referenzgruppe und von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie als Risikofaktoren.

Risikofaktoren Diabetes mellitus & Hypercholesterinämie

Betrachtet man Probanden, bei denen genau die zwei Risikofaktoren Diabetes mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie vorliegen, so ergibt sich eine durchschnittliche Aufenthaltsanzahl von 3,46 Aufenthalten (Standardabweichung 3,73 Aufenthalte) und einer medianen Aufenthaltsanzahl von 2 Aufenthalten. Diese Probanden hatten eine im Schnitt 1,41 Aufenthalte weniger als Probanden der Referenzgruppe ohne Risikofaktoren. Eine Signifikanz ist mit $p = 0,09$ nicht gegeben. Die Effektstärke des Vergleichs der Risikofaktoren Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie mit der Referenzgruppe beträgt 0,63.

Anzahl der Aufenthalte					
	MW	SD	MED	N	Test
DM2 & CHOL	3,46	3,73	2,00	13	z = -1,70 p = 0,09
Referenzgruppe	2,05	2,24	2,00	683	
Differenz	1,41	Effektstärke: 0,63			

Tabelle 27: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zwischen der Risikofaktorkombination DM2 & CHOL und der Referenzgruppe in Abhängigkeit von der Anzahl der Aufenthalte.

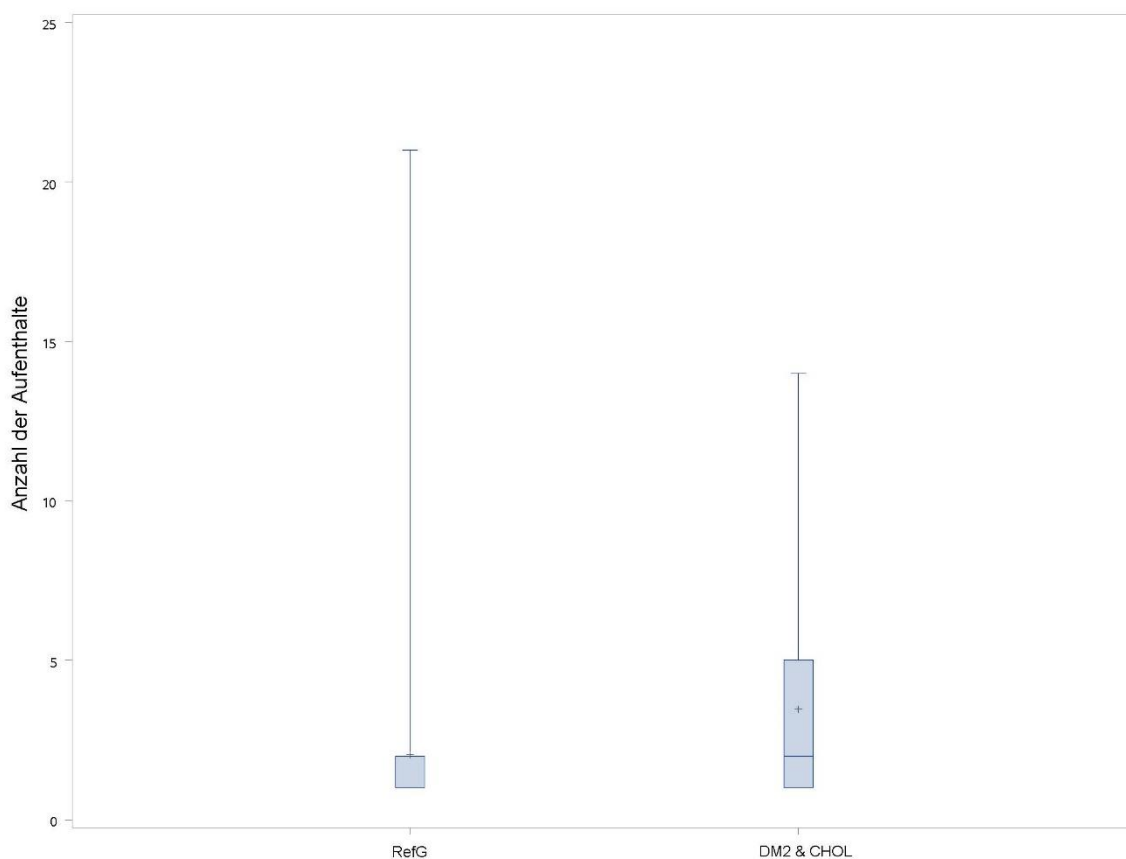


Abbildung 18: Boxplot Anzahl der Aufenthalte von der Referenzgruppe und von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie als Risikofaktoren.

Risikofaktoren arterielle Hypertonie & Hypercholesterinämie

Der Einfluss von arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie als gemeinsam vorliegende Risikofaktoren zeigt sich mit einer durchschnittlichen Anzahl von 3,18 Aufenthalten (Standardabweichung 3,38 Aufenthalte) und einem Median bei 2,00 Aufenthalten.

ten. Im Vergleich zur Referenzgruppe wird somit durchschnittlich 1,13 mehr Aufenthalte beobachtet. Die Effektstärke der Differenz beträgt 0,50. Das Ergebnis ist mit $p < 0,01$ signifikant.

Anzahl der Aufenthalte					
	MW	SD	MED	N	Test
HTN & CHOL	3,18	3,38	2,00	47	$z = -2,72$ $p < 0,01$
Referenzgruppe	2,05	2,24	2,00	683	
Differenz	1,13	Effektstärke: 0,50			

Tabelle 28: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zwischen der Risikofaktorkombination HTN & CHOL und der Referenzgruppe in Abhängigkeit von der Anzahl der Aufenthalte.



Abbildung 19: Boxplot Anzahl der Aufenthalte von der Referenzgruppe und von Patienten mit arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie als Risikofaktoren.

3.3.3 Probanden mit genau allen drei Risikofaktoren

Probanden, bei denen alle drei Risikofaktoren gemeinsam vorliegen, zeigen mit einer durchschnittlichen Anzahl an Aufenthalten von 3,89 (Standardabweichung 3,68 Aufenthalte) eine im Durchschnitt um 1,84 größere Aufenthaltsanzahl als Probanden der Referenzgruppe mit 2,05 Aufenthalten. Der Median liegt bei 2,50 Aufenthalten und die Effektstärke des Vergleichs bei 0,82. Das Ergebnis zeigt sich mit $p < 0,01$ signifikant.

Anzahl der Aufenthalte					
	MW	SD	MED	N	Test
DM2 & HTN & CHOL	3,89	3,68	2,50	18	$z = -3,45$
Referenzgruppe	2,05	2,24	2,00	683	$p < 0,01$
Differenz	1,84	Effektstärke: 0,82			

Tabelle 28: Nicht-parametrischer Test und Mittelwertsdifferenz zwischen der Risikofaktorkombination DM2 & HTN & CHOL und der Referenzgruppe in Abhängigkeit von der Anzahl der Aufenthalte.

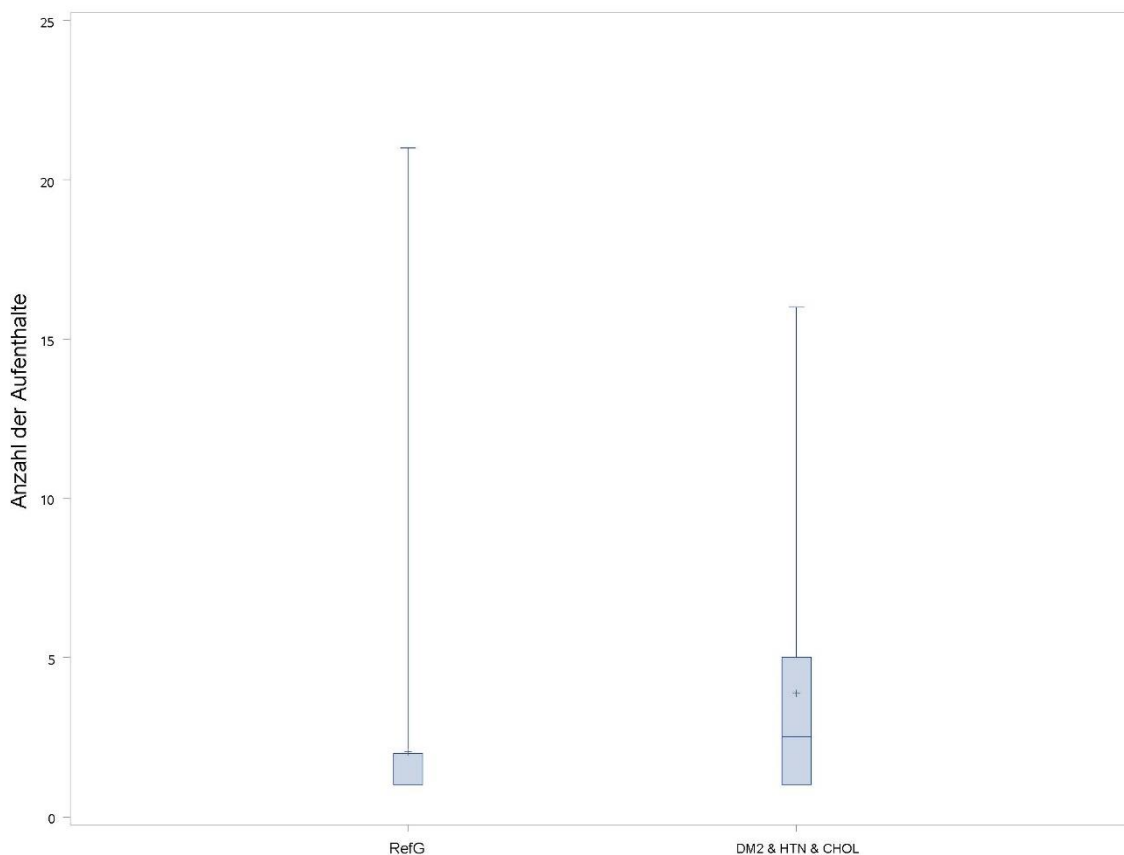


Abbildung 20: Boxplot Anzahl der Aufenthalte von der Referenzgruppe und von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie als Risikofaktoren.

3.3.4 Bleiben die Effekte der Risikofaktoren auf die Anzahl der Aufenthalte erhalten, wenn man die Teilgruppen Bipolar / Unipolar betrachtet?

Wie auch im Abschnitt 3.2.4 soll im Folgenden untersucht werden, ob die Effekte des Vergleichs zwischen Patienten mit Risikofaktoren und der Referenzgruppe hinsichtlich der Anzahl der Aufenthalte erhalten bleiben, wenn man berücksichtigt, ob sich diese in der Gruppe der bipolar oder der unipolar erkrankten befinden.

Bipolar erkrankte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Die Teilgruppe der bipolar erkrankten zeigt beim isolierten Vorliegen des Risikofaktors Diabetes mellitus Typ 2 eine mittlere Anzahl an Aufenthalten von 5,29 mit einem Me-

dian bei 5,0 und einer Standardabweichung von 4,27 Aufenthalten. Die Referenzgruppe ohne Risikofaktoren weist durchschnittlich 2,18 Aufenthalte auf. Dies ergibt eine Differenz von 2,81 Aufenthalten. Der Vergleich ist mit $p = 0,04$ signifikant und hat eine Effektstärke von 1,11.

Bipolar (N = 167)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_DM2	5,29	4,27	5,00	7	$z = 2,06$
Referenzgruppe	2,48	2,54	2,00	160	$p = 0,04$
Differenz	2,81	Effektstärke: 1,11			

Tabelle 29: Nicht-parametrischer Test zur Anzahl der Aufenthalte. Vergleich nur_DM2 und Referenzgruppe bei bipolar erkrankten Patienten.

Unipolar erkrankte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Patienten, die unipolar depressiv erkrankt sind, haben bei isoliert vorliegendem Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 2 eine durchschnittliche Anzahl von 2,67 Aufenthalten (Standardabweichung 2,74) bei einem Median von 1,50 Aufenthalten. Im Vergleich zur Referenzgruppe werden durchschnittlich 0,76 Aufenthalte mehr beobachtet. Die Differenz zeigt eine Effektstärke von 0,36. Das Ergebnis ist mit $p = 0,05$ signifikant.

Unipolar (N = 541)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_DM2	2,67	2,74	1,50	18	$z = 1,66$
Referenzgruppe	1,91	2,12	1,00	523	$p = 0,05$
Differenz	0,76	Effektstärke: 0,36			

Tabelle 30: Nicht-parametrischer Test zur Anzahl der Aufenthalte. Vergleich nur_DM2 und Referenzgruppe bei unipolar erkrankten.

Bipolar erkrankte Patienten mit arterieller Hypertonie

Patienten mit einer bipolaren Störung und dem Risikofaktor arterielle Hypertonie hatten eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 3,29 bei einem Median von 3,0 Aufenthalten. Der Vergleich mit der Referenzgruppe (2,48 Aufenthalte) ergibt eine um 0,81 höhere Aufenthaltsanzahl bei der Gruppe mit Risikofaktor. Die Differenz hat eine Effektstärke von 0,31 und ist mit $p = 0,03$ signifikant.

Bipolar (N = 177)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_HTN	3,29	2,34	3,0	17	z = 2,20 p = 0,03
Referenzgruppe	2,48	2,54	2,0	160	
Differenz	0,81	Effektstärke: 0,31			

Tabelle 30: Nicht-parametrischer Test zur Anzahl der Aufenthalte. Vergleich nur_HTN und Referenzgruppe bei bipolar erkrankten.

Unipolar erkrankte Patienten mit arterieller Hypertonie

Bei der Analyse von Patienten mit arterieller Hypertonie als einzigem Risikofaktor zeigt sich im Vergleich zur Referenzgruppe und bei Betrachtung der Polarität eine Differenz der Aufenthaltsanzahl 1,05, wenn diese unter einer bipolaren Störung leiden. Der Median bei Vorliegen des Risikofaktors liegt hierbei bei 2,0 Aufenthalten mit einer Standardabweichung von 3,53. Das Ergebnis ist mit $P < 0,01$ signifikant. Die Differenz hat eine Effektstärke von 0,50.

Unipolar (N = 590)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_HTN	2,96	3,53	2,0	67	z = 3,56 p < 0,01
Referenzgruppe	1,91	2,12	1,0	523	
Differenz	1,05	Effektstärke: 0,50			

Tabelle 31: Nicht-parametrischer Test zur Anzahl der Aufenthalte. Vergleich nur_HTN und Referenzgruppe bei unipolar erkrankten.

Bipolar erkrankte Patienten mit Hypercholesterinämie

Die Betrachtung bipolar erkrankter Patienten mit dem alleinigen Risikofaktor Hypercholesterinämie erbrachte eine durchschnittlich um 1,32 höhere Aufenthaltsanzahl als bei der Referenzgruppe ohne Risikofaktoren. Der Median liegt bei diesen Probanden bei 2,0 mit einer Standardabweichung bei 5,47 Aufenthalten. Die Effektstärke der Differenz beträgt 0,52. Mit $p = 0,39$ ist das Ergebnis jedoch nicht signifikant.

Bipolar (N = 170)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_CHOL	3,80	5,47	2,0	10	z = 0,86 p = 0,39
Referenzgruppe	2,48	2,54	2,0	160	
Differenz	1,32	Effektstärke: 0,52			

Tabelle 32: Nicht-parametrischer Test zur Anzahl der Aufenthalte. Vergleich nur_CHOL und Referenzgruppe bei bipolar erkrankten.

Unipolar erkrankte Patienten mit Hypercholesterinämie

Unipolar depressiv erkrankte Patienten weisen, wenn nur der Risikofaktor Hypercholesterinämie vorliegt, eine um 0,58 höhere Aufenthaltsanzahl als die Referenzgruppe auf. Der Median beträgt hierbei 1,0 Aufenthalte bei einer Standardabweichung von 3,69. Die Effektstärke des Vergleichs hat die Größe 0,27. Das Ergebnis ist mit $p = 0,25$ nicht signifikant.

Unipolar (N = 566)					
	MW	SD	MED	N	Test
nur_CHOL	2,49	3,69	1,00	43	z = 1,15 p = 0,25
Referenzgruppe	1,91	2,12	1,00	523	
Differenz	0,58	Effektstärke: 0,27			

Tabelle 33: Nicht-parametrischer Test zur Anzahl der Aufenthalte. Vergleich nur_CHOL und Referenzgruppe bei unipolar erkrankten.

Wie in Kapitel 3.2.4 zusammengefasst, lässt sich auch bei der Aufenthaltsanzahl erkennen, dass die Effekte der kardiovaskulären Risikofaktoren auch bei Betrachtung der Teilgruppen unipolar und bipolar erhalten bleiben. Die Risikofaktoren „nur_DM2“ und „nur_HTN“ zeigen für beide Polaritäten ein signifikantes Ergebnis. Der Risikofaktor „nur_CHOL“ hatte auch bei Berücksichtigung der Teilgruppen bipolar noch unipolar keinen signifikanten Einfluss.

3.3.5 Bleiben die Effekte der Risikofaktoren auf die Anzahl der Aufenthalte erhalten, wenn auf Alter, Geschlecht und BMI kontrolliert wird?

In dem folgenden Abschnitt werden analog zu dem Abschnitt 3.2.5 die Störvariablen Alter, Geschlecht und BMI, die in den Zwei-Gruppen-Vergleichen des Kapitel 3.2.1 nicht berücksichtigt wurden, im Rahmen von Kovarianzanalysen untersucht. Da die Variable „Anzahl der Aufenthalte“ als Zählvariable auf Grund der Definition der Versuchspersonen den Wert Null nicht annehmen kann, wurden die Analysen mit zero-truncated Poisson-Regression durchgeführt.

Zu den in den im Abschnitt 3.2.1 ausgeführten Gruppenvergleichen gehören je drei Kovarianzanalysen. Der Vergleich der Referenzgruppe mit einer der Untersuchungsgruppen findet sich in der Kovarianzanalyse als zweistufiger Faktor wieder. So gehört zum Vergleich von RefG mit der Gruppe „nur_DM2“ der Faktor „RefG/nur_DM2“, zum Vergleich von RefG mit „nur_HTN“ der Faktor „RefG/nur_HTN“ und zum Vergleich von RefG und „nur_CHOL“ der Faktor „RefG/nur_CHOL“. Hinzu kommt in jeder Kovarianzanalyse eine der Kovariaten Alter, Geschlecht oder BMI.

Alter als Kovariate

Die Vergleiche der Anzahl der Aufenthalte der Referenzgruppe mit der Aufenthaltsanzahl der Gruppen „nur_DM2“, „nur_HTN“ und „nur_CHOL“ werden in je einer Kovarianzanalyse mit den Faktoren „RefG/nur_DM2“, „RefG/nur_HTN“ und „RefG/nur_CHOL“ und der Kovariaten Alter wiederholt.

Tabelle 34 enthält die Ergebnisse der Kovarianzanalysen, in denen die Anzahl der Aufenthalte die abhängige Variable ist, die Variablen „RefG/nur_DM2“, „RefG/nur_HTN“ und „RefG/nur_CHOL“ Faktoren und die Variable „Alter“ eine Kovariate sind.

Für die Haupteffekte der Faktoren „RefG/nur_DM2“, „RefG/nur_HTN“ und „RefG/nur_CHOL“ ergibt sich $p < 0,01$. Für die Kovariate Alter ergeben sich die p-Werte $p = 0,75$, $p = 0,02$ und $p = 0,69$. Somit bleiben alle Haupteffekte der Risikofaktoren, im Sinne der Differenz der Aufenthalte, auch nach Einbeziehung des Alters in die Analyse signifikant.

	E	z	p
RefG/nur_DM2	-0,68	-5,59	< 0,01
Alter	0,00	0,32	0,75
RefG/nur_HTN	-0,60	-7,37	< 0,01
Alter	-0,01	-2,27	0,02
RefG/nur_CHOL	-0,42	-4,11	< 0,01
Alter	0,00	0,05	0,69

Tabelle 34: Kovarianzanalysen der Kovariaten Alter und der zweistufigen Vergleiche der Referenzgruppe mit je einem Risikofaktor.

Geschlecht als Kovariate

In Tabelle 35 werden die Ergebnisse der Kovarianzanalyse aufgezeigt, in der das Geschlecht die Kovariate darstellt. Die Haupteffekte der drei untersuchten Faktoren „RefG/nur_DM2“, „RefG/nur_HTN“ und „RefG/nur_CHOL“ sind mit $p < 0,01$ jeweils signifikant. Für den Faktor Geschlecht ergeben sich ebenfalls für jede Kovarianzanalyse je der p-Wert $p < 0,01$. Die Differenzen der Aufenthaltsdauer aller drei Risikofaktoren bleiben signifikant und somit die Haupteffekte erhalten.

	E	z	p
RefG/nur_DM2	-0,66	-5,41	< 0,01
Geschlecht	0,45	6,19	< 0,01
RefG/nur_HTN	-0,54	-7,11	< 0,01
Geschlecht	-0,28	-4,28	< 0,01
RefG/nur_CHOL	-0,47	-4,69	< 0,01
Geschlecht	0,43	6,17	< 0,01

Tabelle 35: Kovarianzanalysen der Kovariaten Geschlecht und der zweistufigen Vergleiche der Referenzgruppe mit je einem Risikofaktor.

Kovariate BMI

Tabelle 36 enthält die Resultate der Analysen mit BMI als Kovariate. Die Haupteffekte der Faktoren „RefG/nur_DM2“ ($p < 0,01$), „RefG/nur_HTN“ ($p < 0,01$) und „RefG/nur_CHOL“ ($p = 0,02$) sind allesamt signifikant. Für die Kovariate BMI ergeben sich für jede Analyse signifikante p-Werte von $p < 0,01$. Das Ergebnis der Kovarianzanalyse zeigt auch bei Berücksichtigung der Störvariable BMI, dass die Haupteffekte der Risikofaktoren erhalten bleiben.

	E	z	p
RefG/nur_DM2	-0,58	-4,16	< 0,01
BMI	0,02	2,88	< 0,01
RefG/nur_HTN	-0,34	-3,55	< 0,01
BMI	-0,02	0,01	< 0,01
RefG/nur_CHOL	-0,28	-2,29	0,02
BMI	0,03	5,66	< 0,01

Tabelle 36: Kovarianzanalysen der Kovariaten BMI und der zweistufigen Vergleiche der Referenzgruppe mit je einem Risikofaktor.

Zusammenfassend lässt sich in Kapitel 3.5.5 feststellen, dass die in den Hauptanalysen festgestellten Effekte auf die Anzahl der Aufenthalte auf die drei kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie zurückzuführen und nicht durch die Störvariablen Alter, Geschlecht oder BMI verursacht sind.

4 DISKUSSION

Patienten mit einer affektiven Erkrankung haben eine zwei bis drei Mal höhere Mortalität als die Allgemeinbevölkerung (Vancampfort, et al., 2015; Osborn, et al., 2007; Reininghaus, et al., 2015). Dies ist zu einem großen Teil auf eine erhöhte Komorbidität von somatischen Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen, zurückzuführen (Godin, et al., 2019; Walker, McGee, & Druss, 2015). Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko ist hierbei mit der erhöhten Inzidenz metabolischer Pathologien assoziiert, die unter dem Symptomkomplex des metabolischen Syndroms zusammengefasst werden können (Scuteri, et al., 2015; Alberti, Zimmet, & Shaw, 2006). Affektiv erkrankte Patienten haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein etwa um das 1,58-fache erhöhte Risiko ein metabolisches Syndrom zu entwickeln wie auch erhöhte Prävalenzen für dessen einzelne Komponenten (Vancampfort, et al., 2015). Dies führt man insbesondere auf folgende Faktoren zurück: Patienten mit einer affektiven Erkrankung weisen ein ungünstigeres Gesundheitsverhalten auf, nutzen seltener präventive Gesundheitsmaßnahmen, welche auch überproportional von schlechterer Qualität sind (Tylee & Gandhi, 2005; Simon, et al., 1999). Weiter ist die Einnahme von Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren eng mit der Erhöhung kardiovaskulärer Risikofaktoren verknüpft (Correll, Detraux, de Lepeleire, & de Hert, 2015b; Gill, et al., 2020).

In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund dieser hohen gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Relevanz untersucht, ob eine Assoziation zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Aufenthaltsdauer bzw. Anzahl an Aufenthalten in einem psychiatrischen Krankenhaus besteht. Die Hospitalisierungsrate wurde hierbei als Maßstab für die Behandlungsbedürftigkeit der Patienten und somit der Schwere der Erkrankung genutzt. Mit den Daten von 933 affektiv erkrankten Patienten konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 oder einer arteriellen Hypertonie und der Dauer und Anzahl stationärer Aufenthalte nachgewiesen werden. Der Risikofaktor der Hypercholesterinämie zeigte diese Assoziation nicht. Hierbei wurde festgestellt, dass bereits das Vorhandensein von nur einem Risikofaktor zu einer relevanten Verlängerung der Aufenthaltsdauer wie auch der Anzahl der Hospitationen führen kann. Das Hinzukommen weiterer Risikofaktoren

verstärkte diesen Effekt nicht wesentlich. Dieses Ergebnis unterstreicht die Relevanz von Behandlung und vor allem Prävention kardiovaskulärer Risikofaktoren.

4.1 Besteht ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie, und der Anzahl sowie Dauer von stationären Aufenthalten von Patienten mit einer affektiven Grunderkrankung?

Diese Fragestellung konnte in der Analyse in Teilen bejaht werden. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer von Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren betrug 89,5 Tage. Im Vergleich hierzu war die Aufenthaltsdauer bei fast allen Gruppen mit kardiovaskulären Risikofaktoren erhöht. Am höchsten war die durchschnittliche Aufenthaltsdauer mit 156 Tagen in der Gruppe, in der die arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie kombiniert vorlagen (Effektstärke 0,52), gefolgt von der Gruppe mit allen drei Risikofaktoren (Effektstärke 0,41) und der Gruppe in der Diabetes mellitus Typ 2 allein (Effektstärke 0,40) vorlag, mit je 141,4 Tagen. In den Gruppen, in denen lediglich ein Risikofaktor vorlag, war die längste durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Gruppe des Diabetes mellitus Typ 2. Es folgten die Gruppe der arteriellen Hypertonie und schließlich die Gruppe der Hypercholesterinämie. Die kürzeste Aufenthaltsdauer hatte die Kombination der beiden Risikofaktoren Diabetes mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie mit 85,9 Tagen, welche somit um 3,6 Tage kürzer war als die Referenzgruppe ohne Risikofaktoren. In dieser Studie konnte somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aufenthaltsdauer mit den Risikofaktoren Diabetes mellitus Typ 2 ($p < 0,01$) und arterielle Hypertonie ($p < 0,01$) festgestellt werden. Der Risikofaktor Hypercholesterinämie scheint keinen Einfluss zu haben, da sich weder beim isolierten Vorliegen ($p = 0,59$) dieses Risikofaktors noch in Kombination mit einem weiteren Risikofaktor eine signifikante Assoziation feststellen ließ.

Hinsichtlich der Anzahl von Hospitalisierungen zeigt sich ein ähnlicher Zusammenhang. Lediglich der Risikofaktor Hypercholesterinämie ($p = 0,19$) und die Kombination „DM2 & CHOL“ ($p = 0,09$) zeigen keine signifikante Assoziation. Die durchschnittliche Aufenthaltsanzahl war in der Kombination aller drei Risikofaktoren mit 3,89 (Effektstärke 0,82) am höchsten und 1,84 Aufenthalte mehr als die Referenzgruppe ohne

Risikofaktoren. Die zweithöchste durchschnittliche Anzahl lag in der Gruppe „DM2 & HTN“ mit 3,83 Aufenthalten. Unter den Patienten mit genau einem Risikofaktor hatte die Gruppe mit „nur_DM2“ die meisten Aufenthalte und die mit „nur_CHOL“ die wenigsten. Insgesamt hatte die Referenzgruppe mit 2,05 durchschnittlich am wenigsten Aufenthalte. Die Ergebnisse deuten auch hier darauf hin, dass die Risikofaktoren der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus Typ 2 zu einer höheren Behandlungsbedürftigkeit von Patienten mit einer affektiven Erkrankung führen. Die Effektstärken ergeben für die Aufenthaltsdauer mit Werten zwischen 0,02 und 0,52 geringe bis mittelgradige Effekte und bei der Anzahl der Aufenthalte mit zwischen 0,31 und 0,82 mittelgradige bis hohe Effekte. Dies deutet darauf hin, dass die Risikofaktoren einen größeren Einfluss auf die Anzahl der Aufenthalte als auf die Aufenthaltsdauer haben.

In der Literatur findet sich ein gemischtes Bild bezüglich des Einflusses kardiovaskulärer Risikofaktoren auf den Verlauf affektiver Erkrankungen. Das Ergebnis dieser Arbeit deckt sich mit vorangegangenen Beobachtungen wie bei Ervasti, et al. bei denen komorbid vorliegende kardiometabolische Erkrankungen, insbesondere Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie, zu einer erhöhten Rate durch Depressionen bedingter Arbeitsunfähigkeit geführt hat (Ervasti, et al., 2014). Im Gegensatz dazu stehen Arbeiten von Hardeveld, et al., die keinen Zusammenhang zwischen somatischen Erkrankungen und dem Wiederauftreten depressiver Erkrankungen sahen (Hardeveld, et al., 2012). Hierbei könnten die gegensätzlichen Ergebnisse jedoch darin begründet sein, dass in der erwähnten Arbeit keine exakte Definition der somatischen Komorbiditäten durchgeführt wird und der Beobachtungszeitraum mit eins bis drei Jahren deutlich kleiner ist.

Unerwartet ist das Ergebnis, dass bei Vorliegen bzw. durch Hinzukommen von mehr als einem Risikofaktor die Aufenthaltsdauer wie auch die Anzahl der Aufenthalte nicht entscheidend erhöht wird. Da bereits bei Vorliegen eines Risikofaktors eine deutliche Erhöhung der Aufenthaltsdauer festzustellen ist, war anzunehmen, dass das zusätzliche Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren zu einer größeren Krankheitslast und somit längeren Aufenthaltsdauer bzw. Aufenthaltsanzahl führt. Jedoch zeigt sich hier keine Addition der Effekte der einzelnen Risikofaktoren, sodass der größte Einfluss bereits beim Vorliegen von nur einem Risikofaktor zu erwarten ist. Dies hat hinsichtlich der medizinischen Versorgung und Complianceförderung psychisch kranker Patienten weitreichende Konsequenzen.

Mitchell et al. konnten in einer Meta-Analyse zeigen, dass das Monitoring metabolischer Parameter bei psychiatrisch erkrankten Patienten besorgniserregend unzureichend ist (Mitchell, et al., 2011; Bauer M. , 2015). Auch finden sich starke Hinweise darauf, dass die Qualität von Prävention und Screening von Patienten mit psychischen Erkrankungen häufig niedriger ist als von Patienten, die keine vergleichbare Erkrankung aufweisen (Lord, Malone, & Mitchell, 2010; Druss, Rosenheck, Desai, & Perlin, 2002; Roshanaei-Moghaddam & Katon, 2009). Einer Untersuchung von Lambert und Newcomer zufolge sind sich Behandler im Bereich psychischen Gesundheit bewusst, wie wichtig die Identifizierung und Behandlung kardiometabolischer Risiken ist, dennoch erscheint das Wissen darum allein keine Verbesserung z. B. der Screeningraten zu bewirken (Lambert & Newcomer, 2009). Wenn nun bereits das Vorliegen eines einzigen Risikofaktors zu einer relevanten Verschlechterung der psychiatrischen Grunderkrankung führt, so wird deutlich, dass die Prävention kardiovaskulärer Risikofaktoren bei psychiatrisch erkrankten Patienten von zentraler Bedeutung ist. Da die Compliance psychiatrischer Patienten häufig unzureichend ist (Chobanian, et al., 2003; Nasrallah, et al., 2006), sollten behandelnde Ärzte besser in der Behandlung und Erkennung psychiatrischer Erkrankungen geschult sein, eine gute Arzt-Patientenbeziehung begünstigen und versuchen über entsprechende Aufklärung die Compliance zu fördern. Auch Lambert und Newcomer schlagen zur Besserung dieser schlechten Versorgungssituation psychiatrischer Patienten unter anderem eine Umstrukturierung des Gesundheitsdienstes, eine verstärkte Kommunikation sowie verbesserte Schulungen vor (Lambert & Newcomer, 2009; Bauer M. , 2015).

4.2 Diabetes mellitus Typ 2

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich eine Prävalenz von 8,5 % unter dem gesamten Patientenkollektiv. Unter bipolar erkrankten ergab sich eine Prävalenz von 10,6 %. Unter unipolaren Patienten war diese 7,8 %. Dies deckt sich mit Beobachtungen anderer Studien, in denen eine Prävalenz von etwa 10 % bei bipolar affektiv erkrankten Patienten und eine Prävalenz von 8,7 % bei Patienten mit einer Depression (Vancampfort, et al., 2015; Cassidy, Ahearn, & Carroll, 1999). Die Untersuchung der Haupthypothesen ergibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Diabetes mellitus Typ 2 und der Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte.

Diejenigen Patienten, bei denen Diabetes mellitus Typ 2 als einziger Risikofaktor vorlag, hatten eine durchschnittliche Anzahl von 3,4 Aufenthalten und eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 141,4 Tagen. Patienten ohne Risikofaktoren hatten hingegen im Schnitt 1,35 weniger Aufenthalte und eine um 51,9 Tage kürzere durchschnittlichen Aufenthaltsdauer.

Der signifikante Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor und der Aufenthaltsdauer bestätigt deren engen pathologischen Zusammenhang. Patienten, die an einer Depression leiden, haben ein um 60 % erhöhtes Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln (Bădescu, et al., 2016; Mezuk, Eaton, Albrecht, & Golden, 2008; Rubin, et al., 2008). Das Risiko bipolar erkrankter Patienten ist sogar fast doppelt so hoch, wie das der Allgemeinbevölkerung (Vancampfort, et al., 2016). Affektive Erkrankungen wie auch der Diabetes mellitus teilen sich eine Vielzahl pathophysiologischer Faktoren, die die erhöhte Komorbidität begründen. Hierzu zählen vor allem epigenetische Faktoren, wie die Zugehörigkeit zu sozial schwächeren Gesellschaftsschichten, fehlende körperliche Aktivität und die Ernährung (Agardh, et al., 2011; Folb, et al., 2015), aber auch der Einfluss von chronischem Stress, welcher über die HPA-Achse und den Sympathikus den Kortisol- und Noradrenalin Spiegel beeinflusst (Kyrou & Tsigos, 2009). Ein chronisch erhöhter Kortisolspiegel und verlängerte sympathische Aktivität begünstigt die Entstehung einer Insulinresistenz, Adipositas und schließlich die eines Typ 2 Diabetes mellitus (Chrousos, 2009). Andererseits beeinflussen Kortisol und Noradrenalin das Verhalten über chronisch erhöhte innere Anspannung, Angst sowie einer reduzierten Erregbarkeit des Belohnungszentrums (Chrousos, 2009), was schlussendlich die Entstehung einer affektiven Störung begünstigen kann (Bădescu, et al., 2016). Auch ist bekannt, dass chronischer Stress das Immunsystem beeinflusst, indem über die HPA-Achse und den Sympathikus Entzündungsmediatoren stimuliert werden, die mit den pankreatischen β -Zellen interagieren und so eine Insulinresistenz fördern. Hierbei wird vermutet, dass diese Entzündungsmediatoren auch Einfluss auf die Produktion von Neurotransmittern, sowie die Neurogenese im Hippocampus haben und somit die Entstehung affektiver Erkrankungen begünstigen können (Moulton, et al., 2015; Pickup & Crook, 1998; Wang, et al., 2013; Raison, Capuron, & Miller, 2006). Darüber hinaus ist der Einsatz von Antidepressiva, mit Ausnahme der SSRI, und Stimmungsstabilisatoren eng mit einer glykämischen Dysbalance verknüpft (Kammer, et al., 2015; Deuschle, 2013), sodass eine langfristige antidepressive Behandlung als ein Risikofaktor für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ betrachtet werden kann.

Durch die in der Literatur häufig beschriebene bidirektionale Beziehung zwischen affektiven Störungen und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2, war zu erwarten, dass diese somatische Erkrankung auch einen Einfluss auf den Verlauf affektiv erkrankter psychiatrischer Patienten haben würde. Dies bestätigt sich durch die Ergebnisse dieser Studie, welche dem Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich Länge und Häufigkeit stationärer Aufenthalte signifikante Effekte nachweisen konnte. Die Ergebnisse legen nahe, dass bei der Behandlung affektiv erkrankter Patienten vermehrt Wert auf die Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 gelegt wird. Dies würde neben der Förderung von Compliance und körperlicher Aktivität auch verhaltenstherapeutische Maßnahmen zur Stressreduktion sowie einen verantwortungsvollen Einsatz von Psychopharmaka beinhalten.

4.3 Arterielle Hypertonie

In dieser Arbeit zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und der Aufenthaltsdauer sowie der Anzahl stationärer Aufenthalte. Patienten, bei denen dieser Risikofaktor vorlag, wiesen im Vergleich zur Referenzgruppe eine höhere Aufenthaltsdauer und Anzahl der Aufenthalte auf. Dieser Effekt blieb auch bei Betrachtung unipolarer und bipolarer Patienten bestehen.

Patienten, bei denen die arterielle Hypertonie als einziger Risikofaktor vorlag, hatten mit $p < 0,01$ ein signifikantes Ergebnis bei der Aufenthaltsdauer wie auch bei der Anzahl der Aufenthalte. Den stärksten Effekt hatte der Risikofaktor auf die Aufenthaltsdauer der bipolar erkrankten Patienten mit einer Effektstärke von 0,62 sowie auf die Anzahl der Aufenthalte von Patienten mit einer unipolaren Depression (Effektstärke 0,5). Die Kombination von arterieller Hypertonie mit Diabetes mellitus Typ 2 hatte ebenfalls bei der Dauer und Anzahl der Aufenthalte jeweils mit $p < 0,01$ einen signifikanten Einfluss, jedoch war nur bei der Anzahl der Aufenthalte ein deutlicher Anstieg der Effektstärke zu beobachten. Die Gruppe, bei der die arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie kombiniert vorhanden waren, hatten eine signifikante Assoziation mit der Anzahl der Aufenthalte ($p < 0,01$) jedoch nicht mit der Dauer der Aufenthalte ($p = 0,54$). Die Stärke des Effekts blieb jedoch auch nach Kombination der beiden Faktoren im mittleren Bereich.

Als Ursache für diese Assoziation kommen verschiedene Faktoren in Frage. Grundsätzlich ist die arterielle Hypertonie einer der zentralen Risikofaktoren für einen Schlaganfall oder eine kardiovaskuläre Erkrankung (Vasan, et al., 2001; Howard, et al., 1995; Wang, et al., 2006; Rapsomaniki, et al., 2014). Diese sind ihrerseits ursächlich für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Patienten mit einer psychischen Erkrankung (Colten & Manderscheid, 2006; Viron & Stern, 2010; Walker, McGee, & Druss, 2015; Correll, et al., 2017b). Patienten mit einer bipolaren Erkrankung weisen hierbei ein um das 1,57-fach erhöhtes Risiko für das Entwickeln einer kardiovaskulären Erkrankung auf, sowie ein um das 1,65-fach erhöhtes Risiko, an dieser zu versterben. Patienten mit einer Depression haben ein um das 1,72-fach erhöhte Erkrankungsrisiko und ein um das 1,63-fach erhöhtes Sterberisiko (Correll, et al., 2017b). Die medikamentöse Einstellung einer arteriellen Hypertonie ist oft unzureichend (Chow, et al., 2013). Darüber hinaus besteht bei affektiv erkrankten oft eine fehlende Medikamentencompliance, was im Verlauf zu Rezidiven hypertensiver Blutdruckwerte führen kann (Chobanian, et al., 2003).

Hinsichtlich der Entstehung einer arteriellen Hypertonie bei affektiv erkrankten Patienten finden sich in der Literatur Hinweise für eine chronisch erhöhten Stressantwort und somit Sympathikusaktivierung als Mechanismus hinter der physiologischen Verknüpfung von Depression und essenzieller Hypertonie (Scalco, Scalco, Azul, & Lotufo Neto, 2005). Hierbei wurde nachgewiesen, dass der Noradrenalin Spiegel, als indirekter Marker für einen erhöhten Sympathikotonus, bei Patienten mit einer essenziellen Hypertonie erhöht ist (Goldstein & Lake, 1994), aber auch bei affektiv erkrankten Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der depressiven Symptomatik und dem Katecholaminspiegeln besteht (Maes, et al., 1993). Die erhöhten Katecholaminspiegel führen ihrerseits zu einer verstärkten Vasokonstriktion und Erhöhung des Blutdrucks (Morgan, et al., 2001; Briegel, et al., 1999). Weiter wird diskutiert, die durch Stress beeinflusste HPA-Achse, die wie bereits erwähnt die Entstehung affektiver Erkrankungen beeinflussen kann, auch zur Genese der arteriellen Hypertonie beiträgt (Chrousos & Kino, 2009; Hammer & Stewart, 2006; Pivonello, et al., 2016). Die mineralocorticoide Wirkung des Cortisols führt hierbei über eine erhöhte Natriumretention zu einer Zunahme des intravasalen Volumens und somit zu einem Anstieg des Blutdrucks (Torpy, Mullen, Ilias, & Nieman, 2002; Williamson, Kelly, & Whitworth, 1996). Ein weiterer Mechanismus, der eine Verbindung zwischen affektiven Erkrankungen und arterieller Hypertonie vermuten lässt, ist das RAAS System (Häfner S. , et al., 2012). Dieses ist eine

der zentralen Regulationsstellen des Blutdrucks im menschlichen Körper. Durch Stress wird durch eine Aktivierung des Sympathikus Renin ausgeschüttet, welches seinerseits zu einem Anstieg von Angiotensin II führt. Dieses stimuliert Angiotensin-I-Rezeptoren, die eine Ausschüttung von Glucocorticoiden, Katecholaminen, ACTH und Aldosteron bewirken (Kobori, Nangaku, Navar, & Nishiyama, 2007; Häfner S. , et al., 2012). Aldosteron wiederum steht laut einer Studie von Hlavacova et al. im Verdacht, in Tierversuchen depressives Verhalten ausgelöst zu haben (Hlavacova, et al., 2012).

Aus den Ergebnissen lässt sich die Vermutung ableiten, dass affektiv erkrankte Patienten, die zusätzlich unter einer arteriellen Hypertonie leiden, häufiger und länger stationär psychiatrisch behandelt werden. Dabei haben bipolare Patienten ein erhöhtes Risiko längere stationäre Aufenthalte zu benötigen, wohingegen unipolar erkrankte Patienten häufiger stationär psychiatrisch behandelt werden müssen. Das Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren führt zu keiner nennenswerten Vergrößerung der Effektstärke im Zusammenhang mit der Aufenthaltsdauer. Jedoch kann eine Zunahme von einem mittleren auf einen starken Effekt auf die Anzahl der Aufenthalte beobachtet werden, wenn zusätzlich Diabetes mellitus Typ 2 oder alle drei Risikofaktoren gemeinsam vorliegen. Auffällig sind bei den Ergebnissen die großen Mittelwertsunterschiede von beispielsweise 40,7 Tagen bei isoliert vorliegender arterieller Hypertonie bei jedoch geringer Effektstärke. Es zeigt sich also hinsichtlich des Effekts der arteriellen Hypertonie auf die psychiatrische Grunderkrankung ein gemischtes Bild, was an unzureichender Protokollierung der Blutdruckwerte liegen könnte. Dies deckt sich mit einer Meta-Analyse bei Mazereel et al., die hinsichtlich der Beziehung zwischen Bluthochdruck und psychiatrischen Erkrankungen große Schwankungen in der Literatur bezüglich der Assoziationen beider Faktoren festgestellt haben. Eine mögliche Erklärung war hierbei, dass Blutdruck bei psychiatrischen Patienten nur mangelhaft dokumentiert und das Hypertonierisiko somit in früheren Studien unterschätzt worden ist (Mazereel, et al., 2020). Somit ergeben sich durch die Ergebnisse Hinweise auf eine Unterversorgung psychiatrisch erkrankter Patienten.

4.4 Hypercholesterinämie

In der vorliegenden Dissertation wurde der Zusammenhang eines erhöhten Cholesterinspiegels mit dem Schweregrad affektiver Erkrankungen untersucht. Hierbei konnte bei isolierter Betrachtung des Risikofaktors weder bei der Aufenthaltsdauer ($p = 0,59$) noch bei der Anzahl der Aufenthalte ($p = 0,19$) ein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden. Auch bei der Unterscheidung zwischen bipolaren und unipolaren Patienten war kein signifikanter Einfluss des Risikofaktors zu beobachten. Dies spiegeln Ergebnisse der inkonsistenten Studienlage hierzu wider. In älteren Studien ergaben sich Assoziationen zwischen dem Cholesterinspiegel und dem Verlauf einer affektiven Erkrankung am ehesten im Zusammenhang mit einem erniedrigten Cholesterinwert. Dieser stand im Verdacht, das Suizidrisiko oder das Risiko einer Krankenhausbehandlung, aufgrund einer Depression, zu erhöhen (Partonen, Virtamo, Taylor, & Lönnqvist, 1999; Rabe-Jabłońska & Poprawska, 2000). Deisenhammer et al. hinterfragte jedoch jegliche Assoziation zwischen dem Cholesterinspiegel und dem Verlauf einer Depression (Deisenhammer, et al., 2004). Es finden sich jedoch auch aktuelle Studien, die eine starke Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Depression und einer Hypercholesterinämie beschreiben sowie dass ein erhöhter Cholesterinspiegel zu einem größeren Risiko an einer Depression zu erkranken führt (Wagner, et al., 2019; Nakao & Eiji, 2004; Tyrovolas, et al., 2009). Engel et al. sahen einen Zusammenhang zwischen einem hohen Cholesterinspiegel und einer schlechteren Ansprechrate auf eine antidepressive Behandlung, da Cholesterin eine zentrale Rolle in der Struktur und Funktion von Zellmembranen spielt und hierdurch die Neurotransmission im zentralen Nervensystem beeinflusst (Engel, et al., 2016). Der aktuellen Literatur zufolge wäre eine Assoziation zwischen einem erhöhten Cholesterinspiegel und dem Verlauf affektiver Erkrankungen zu erwarten gewesen. Die Prävalenz an einer Hypercholesterinämie zu leiden, liegt in Deutschland bei 58,5 % (Scheidt-Nave, et al., 2013). In der Probandengruppe dieser Dissertation lag sie bei lediglich 12,6 %. Hintergrund dieser hohen Differenz könnten zum einen die Kriterien sein, unter denen die Patienten in die Gruppe der Hypercholesterinämie eingeschlossen wurden. Dazu gehörten die Diagnose im Arztbrief oder eine medikamentöse Therapie mit einem Statin. Zum anderen könnte das Ergebnis ein weiterer Hinweis auf die Unterversorgung psychiatrisch erkrankter Patienten sein und somit eine hohe Zahl an unterdiagnostizierten Fällen vorliegen.

Laut Scheidt-Nave et al. Ist die Hypercholesterinämie bereits in der Allgemeinbevölkerung häufig unterdiagnostiziert und entsprechend unbehandelt (Scheidt-Nave, et al., 2013) und wie bereits erwähnt ist das Monitoring metabolischer Parameter bei psychiatrisch erkrankten Patienten ohnehin unzureichend (Mitchell, et al., 2011; Bauer M. , 2015). Somit unterstreicht das Ergebnis die schon postulierte Notwendigkeit einer Veränderung des Behandlungskonzepts psychiatrischer Patienten mit einer größeren Gewichtung von Screening und Behandlung metabolischer Risikofaktoren.

4.5 Polarität der affektiven Störung

Hinsichtlich der Haupthypothesen zeigt sich in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Einfluss der Risikofaktoren auf die Aufenthaltsdauer und Anzahl an Aufenthalten bei Patienten, die an einer affektiven Erkrankung leiden. Depressionen und bipolare Störungen bilden hierbei den größten Anteil affektiver Erkrankungen ab und wurden daher genauer beleuchtet. Es zeigte sich analog zu den Ergebnissen der Haupthypothesen ein signifikanter Einfluss durch Diabetes mellitus Typ 2 sowie durch eine arterielle Hypertonie auf die Aufenthaltsdauer und Anzahl an Aufenthalten jeweils bei unipolar wie auch bipolar erkrankten Patienten. Der Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 2 hatte bei bipolar erkrankten Patienten hinsichtlich der Aufenthaltsdauer (Effektstärke 0,96) wie auch bei der Anzahl der Aufenthalte (Effektstärke 1,11) einen starken Effekt. Die arterielle Hypertonie zeigte bei bipolaren Patienten mit Effektstärken von 0,62 bei der Aufenthaltsdauer und 0,31 mittlere bis kleine Effekte. Unter den unipolar erkrankten Patienten hatte die arterielle Hypertonie bei der Anzahl der Aufenthalte (Effektstärke 0,50) einen mittleren und bei der Aufenthaltsdauer (Effektstärke 0,24) einen kleinen Effekt. Der Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 2 hatte bei unipolar erkrankten Patienten jeweils einen kleinen Effekt auf die Aufenthaltsdauer wie auch Aufenthaltsanzahl. Der Risikofaktor Hypercholesterinämie zeigte bei keiner Analyse ein signifikantes Ergebnis.

Prädiktoren für psychiatrische Rehospitalisierungen sind gut erforscht, jedoch haben sich die meisten Studien bislang auf Daten von Patientengruppen mit gemischten psychiatrischen Diagnosen bezogen (Byrne, Hooke, & Page, 2010; Schmutte, Dunn, & Sledge, 2010; Monnelly, 1997). Faktoren, die im Zusammenhang mit der Rehospitalisierungsrate bipolarer Patienten stehen sind weitestgehend noch Gegenstand der For-

schung (Hamilton, et al., 2016). Nur wenige Studien haben bislang Risikofaktoren spezifisch für bipolare Patienten untersucht, die das Risiko für eine psychiatrische Wiederaufnahme erhöhen könnten. Perugi et al. beschreibt einen ungünstigen Krankheitsverlauf bipolarer Patienten im Zusammenhang mit metabolischen Erkrankungen (Perugi, et al., 2015).

Umso interessanter ist das Ergebnis dieser Studie, welches einen starken Effekt und signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und der Wiederaufnahmerate und Aufenthaltsdauer insbesondere bei bipolar erkrankten Patienten erkennen lässt. Hieraus lässt sich ableiten, dass der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren hinsichtlich bipolar erkrankter Patienten eine stärkere Berücksichtigung im klinischen Alltag erhalten sollte. Dies deckt sich mit Beobachtungen aus der Literatur, bei denen eine verminderte Glukosetoleranz mit dem früheren Beginn, Chronifizierung, längerer Krankheitsdauer und rapid cycling assoziiert war (Calkin, et al., 2015; Ruzickova, et al., 2003; Mansur, et al., 2016). Die Einflüsse kardiovaskulärer Risikofaktoren auf den Verlauf einer Depression ist im Rahmen der Hypothese der vaskulären Depression bereits Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten (Taylor, Aizenstein, & Alexopoulos, 2013). Die Hypothese beschreibt eine erhöhte Prädisposition, Inzidenz oder Prolongation einer Depression aufgrund kardiovaskulärer Vorerkrankungen (Alan J Thomas, 2004). In diesem Zusammenhang unterstützt die vorliegende Arbeit die vorangegangene Hypothese für die unipolare Depression, aber auch für bipolare Erkrankungen. Hierbei liegt ein gemeinsamer Pathomechanismus für die depressiven Anteile bipolarer Krankheitsphasen nahe, jedoch wäre die genauen Zusammenhänge eine Frage zukünftiger Forschung. Eine weitere interessante Fragestellung, die sich aus den Ergebnissen ableiten lässt, ist inwieweit die vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren auch Einfluss auf die manischen Anteile depressiver Erkrankungen haben. Es ist also die Frage zu formulieren, ob sich die Hypothese einer vaskulären Manie formulieren lässt. Auch dies wäre ein interessanter Aspekt zukünftiger Forschung.

4.6 Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI

Im Rahmen der Kovarianzanalysen wurde überprüft, ob die beobachteten Effekte der Risikofaktoren auf die Aufenthaltsdauer bzw. Anzahl der Aufenthalte, durch die demographischen Variablen Geschlecht und Alter sowie der somatischen Variable BMI, beeinflusst wurden. Bei der abhängigen Variablen der Aufenthaltsdauer zeigte sich der Einfluss der Risikofaktoren auch nach Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts erhalten. Nach Berücksichtigung des Einflusses von BMI jedoch war bei keinem Risikofaktor ein signifikanter Einfluss zu beobachten. Hinsichtlich der Einflüsse der Kovariaten auf die Anzahl der Aufenthalte konnte beobachtet werden, dass auch nach Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI die Effekte der Risikofaktoren erhalten blieben. Ein Einfluss durch BMI auf die kardiovaskulären Risikofaktoren war aufgrund der pathophysiologischen Nähe erwartbar. BMI zählt der Definition der WHO folgend zu den Risikofaktoren des metabolischen Syndroms (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2006). Im Rahmen der Datenaquise zeigte sich jedoch eine ausgeprägte Inkonsistenz der Erfassung während der stationären Aufenthalte. Diese bezog sich insbesondere auf eine fehlende Erfassung bei Aufnahme, Entlassung oder beidem. In Folge der inkonsistenten Datenlage wurde der Einfluss von BMI nicht den anderen Risikofaktoren gleichgestellt analysiert, sondern als Kovariate betrachtet. Überraschend ist, dass der Einfluss durch BMI nur bei der Aufenthaltsdauer, nicht jedoch bei der Anzahl der Aufenthalte zu beobachten ist. Aufgrund der signifikanten Assoziation von Übergewicht und somatischen Komorbiditäten sowie einer zwei- bis dreifach höheren Mortalität in Folge dieser (Abdelaal, le Roux, & Docherty, 2017), könnte das Ergebnis der Kovarianzanalysen so interpretiert werden, dass Patienten mit einem hohen BMI eher stationär somatisch als psychiatrisch betreut werden. Dies stünde jedoch im Gegensatz zu einer Untersuchung von Manu et al., die den BMI als unabhängigen Prädiktor für die psychiatrische Wiederaufnahmerate identifiziert haben (Manu, et al., 2014). Die angegebene Untersuchung beobachtete die Patienten jedoch über einen deutlich kürzeren Zeitraum von nur einem Jahr, was die Diskrepanz in den Ergebnissen erklären könnte.

4.7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und der Erkrankungsschwere affektiv erkrankter Patienten. Aus dem Ergebnis lässt sich auch eine unzureichende medizinische Versorgungsqualität psychiatrischer Patienten ableiten. Trotz bekannter bidirektionaler Verbindungen zwischen den einzelnen Entitäten des metabolischen Syndroms und affektiver Erkrankungen zeigt sich eine weiterhin große Auswirkung und mangelhafte Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei psychiatrischen Patienten. Hierbei führen insbesondere der Diabetes mellitus Typ 2 und die arterielle Hypertonie zu einer erhöhten Krankheitslast, was anhand der signifikanten Ergebnisse dieser Arbeit nachgewiesen werden konnte. Dies wiegt umso schwerer, da wir auch nachweisen konnten, dass bereits das Vorliegen eines einzigen Risikofaktors ausreicht, um den wesentlichen Effekt auf die Behandlungsbedürftigkeit der affektiv erkrankten Patienten zu bewirken. Hierdurch wird die Notwendigkeit eines Umdenkens im Bereich der ambulanten wie auch stationären Versorgung deutlich, in der eine wesentliche größere Gewichtung der Prävention kardiovaskulärer Risikofaktoren zuteilwerden sollte. Für die Zukunft wäre es darüber hinaus ein wichtiger Schritt, bereits neben der stimmungsstabilisierenden Behandlung mit der Therapie der metabolischen Erkrankungen zu beginnen. Es sollte eine Unterstützung zur gesunden Lebensführung erfolgen und eine engmaschige Beobachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren durchgeführt werden. Darunter könnte eine bessere medikamentöse Einstellung dieser erfolgen und somit die Dauer und Anzahl der Aufenthalte reduziert werden. Auch sollte ein Hauptaugenmerk den Mechanismen der Stressreduktion zuteilwerden, da sich hierin eine sinnvolle Präventionsmaßnahme in Bezug sowohl auf affektiven Erkrankungen wie auch die hier untersuchten Risikofaktoren anbietet.

Der große Effekt der kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus Typ 2 wie auch der arteriellen Hypertonie auf die Aufenthaltsdauer und Aufenthaltshäufigkeit bipolar erkrankter Patienten lässt erkennen, dass diese Patientengruppe ein besonderes Risiko hat in Folge kardiovaskulärer Komorbiditäten unter einem schwereren Krankheitsverlauf zu leiden. Der Zusammenhang zwischen der Bipolaren Störung und metabolischen Erkrankungen sollte mehr in den Fokus der Forschung geraten und auch eine mögliche Hypothesenbildung hinsichtlich einer vaskulären Manie eruieren. So könnten

neue Behandlungsmethoden erarbeitet werden, um Krankheitslast, Letalität und in Folge auch Behandlungskosten zu senken.

4.8 Limitationen der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie, die eine 933 Patienten umfassende Stichprobe über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren untersucht hat. Die Definition der hier erfassten Risikofaktoren erfolgte bei der arteriellen Hypertonie lediglich über die Diagnose im Arztbrief, um so Überschneidungen mit der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz oder der koronaren Herzerkrankung zu vermeiden. Bei den Risikofaktoren Diabetes mellitus Typ 2 und bei der Hypercholesterinämie wurden die Diagnose im Arztbrief wie auch die entsprechende Medikation als Einschlusskriterium definiert. Dies hat zur Folge, dass Patienten, bei denen der entsprechende kardiovaskuläre Risikofaktor zuvor nicht diagnostiziert bzw. therapiert wurde, nicht in der entsprechenden Gruppe erfasst wurden. In einer zukünftigen Studie wäre es daher sinnvoll ein entsprechendes Screening zu Beginn und während der Studie durchzuführen, um die entsprechenden, nicht diagnostizierten bzw. therapierten Risikofaktoren, zu erfassen. Auch könnte man bei der Auswertung eine differenzierte Assoziation durchführen, da zwischen gut eingestellten und nicht gut eingestellten Risikofaktoren unterschieden werden könnte.

Weiter wurde in dieser Studie gezielt der Einfluss der einzelnen metabolischen Risikofaktoren untersucht. Um den gegenseitigen Einfluss gemeinsam vorliegender Risikofaktoren auszuschließen sind Gruppen entstanden, die genau einen der drei Faktoren beinhalten. Da es sich hierbei um keine natürlichen Gruppen handelt, ist die Gruppengröße bei dieser differenzierten Analyse rasch kleiner geworden. Dies hat auch dazu geführt, dass durch die nochmal differenziertere Betrachtung von bipolaren und unipolaren Patienten, die Gruppengrößen zu klein wurden, um eine Untersuchung der Risikofaktorkombinationen durchzuführen. Sollte diese Studie erneut durchgeführt werden, wäre es also sinnvoll im Rahmen des Versuchsplans gezielt Patienten auszusuchen, die nur einen der gesuchten Risikofaktoren bzw. genau deren Kombinationen vorweisen, um so ein Verkleinern der untersuchten Patientenpopulation zu vermeiden.

Ebenfalls wäre eine systematische Erfassung des BMI vorzunehmen. Dieser konnte aufgrund der inkonsistenten Datenlage nur im Rahmen der Kovarianzanalysen berücksichtigt werden, zeigte aber bereits hier einen Einfluss auf die Aufenthaltsdauer der affektiv erkrankten Patienten.

Es wurden ausschließlich Wiederaufnahmen in Mannheim und Göttingen untersucht, so dass der fehlende Einschluss von Aufnahmen in anderen Orten insgesamt zu einer Unterschätzung der Schwere des Verlaufs der psychischen Störung geführt haben kann. Hingegen begünstigt das naturalistische Design und der weitestgehende Verzicht auf Ausschlusskriterien die Generalisierbarkeit der Befunde.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der Verlauf psychiatrischer Erkrankungen, wie der Depression oder bipolarer Störungen, ist sehr heterogen. Bekannte Mediatoren des Verlaufs sind hierbei insbesondere andere, komorbid vorliegende, psychiatrische Erkrankungen. Affektive Erkrankungen sind häufig bei Patienten mit somatischen Erkrankungen und beeinflussen diese hinsichtlich des Verlaufs, der Mortalität und der Lebensqualität. Während also der Einfluss affektiver auf somatische Erkrankungen gut erforscht ist, so weiß man wenig über die Rolle metabolischer Risikofaktoren auf den Verlauf psychiatrischer Erkrankungen.

Dabei zeigt sich unter affektiv erkrankten Patienten eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und es werden verschiedene Pathomechanismen beschrieben, die über epigenetische, genetische und medikamentöse Zusammenhänge eine erhöhte Inzidenz erklären. Mit dieser retrospektiven Studie wurde untersucht, ob eine Assoziation zwischen dem Vorliegen kardiovaskulärer und der stationären Behandlungsbedürftigkeit affektiv erkrankter Patienten besteht. Hierzu wurden die Aufenthaltsdauer und die Anzahl der Aufenthalte als Maßstab für die Schwere der Erkrankung genutzt.

In dieser Studie lagen insgesamt Daten von 933 Patienten, die an einer affektiven Erkrankung leiden, aus Mannheim und Göttingen vor, die beim Indexaufenthalt zwischen 18 und 65 Jahre alt waren. Sie wurden über einen Zeitraum von zehn Jahren beobachtet und untersucht. Dabei wurde der Zusammenhang der kardiovaskulären Risikofaktoren mit der Dauer und der Anzahl der Hospitalisierungen analysiert. Die Gruppe der „arteriellen Hypertonie“ wurde anhand der Diagnose im Arztbrief ausgewählt. Die Auswahlkriterien für die Gruppe des „Diabetes mellitus Typ 2“ waren eine Diagnose im Arztbrief und/oder eine Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin. In die Gruppe der „Hypercholesterinämie“ wurden die Patienten mit der Diagnose im Arztbrief und/oder einer Therapie mit Statinen eingeschlossen.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus Typ 2 und die arterielle Hypertonie hatten sowohl mit der Aufenthaltsdauer wie auch mit der Anzahl der Aufenthalte eine signifikante Assoziation. Die Hypercholesterinämie hatte weder auf die Aufenthaltsdauer noch auf die Anzahl der Aufenthalte einen signifikanten Effekt. Den größten

Effekt hatte der signifikante Einfluss aller drei Risikofaktoren, wenn diese gemeinsam vorlagen. Der beobachtete Effekt war jedoch nicht wesentlich größer als bei allein vorliegenden Risikofaktoren, sodass es zu keiner Addition der Effekte gekommen war. Patienten, die an einer arteriellen Hypertonie oder einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt waren, waren somit länger und häufiger in stationärer Behandlung. Eine lange Aufenthaltsdauer als auch häufige Rehospitalisierungen deuten auf eine Gruppe besonders kranker und behandlungsbedürftiger Patienten hin. Entsprechend sind diese Aufenthalte mit hohen Kosten verbunden.

Des Weiteren wurde deutlich, dass die untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren einen großen Effekt auf die Aufenthaltsdauer und -häufigkeit der Gruppe bipolar erkrankter Patienten haben. Hier waren insbesondere im Zusammenhang mit dem Risikofaktor des Diabetes mellitus Typ 2 große Effekte zu beobachten. Die Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass neben der bekannten Hypothese zur vaskulären Depression eine Hypothese zur vaskulären Manie Gegenstand der Forschung werden könnte.

Darüber hinaus zeigten sich durch eine inkonsistente Datenlage und auffallend niedrige Inzidenzen der Risikofaktoren, Hinweise auf eine weiterhin anhaltende Unterversorgung psychiatrischer Patienten. Hierbei ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie, die bereits bei Vorliegen von nur einem kardiovaskulären Risikofaktor einen signifikanten Effekt auf die Behandlungsbedürftigkeit beobachten konnte, die Notwendigkeit frühzeitige Screenings durchzuführen und konsequentes Monitoring metabolischer Parameter wie auch eine adäquate Therapie des metabolischen Syndroms bei psychiatrisch erkrankten Patienten durchzuführen. Ebenfalls sollte ein Schwerpunkt auf Stressbewältigungs-Modelle gelegt werden, da hier einem gemeinsamem Pathomechanismus von metabolischen, wie affektiven Erkrankungen vorgebeugt werden kann. Hierdurch könnte dazu beigetragen werden die Versorgungsqualität zu verbessern und zukünftig Hospitalisierungsraten und somit die Krankheitslast psychiatrischer Patienten zu reduzieren.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Aarolt, V., Reimer, C., & Dilling, H. (2011). Affektive Erkrankungen. In *In: Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie* (S. https://doi.org/10.1007/978-3-642-16579-5_7). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Abdelaal, M., le Roux, C., & Docherty, N. (2017). Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med.* 5(7), S. 161.
- Abramson, J. B. (2001). Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. *Arch Internal Med* 161 (14), S. 1725-1730.
- Adair, C. E. (2003). "Performance measurement systems in health and mental health services: Models, practices and effectiveness." A State of the Science Review. *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*.
- Adibfar A, S. M. (2016). Potential biomarkers for depression associated with coronary artery disease: a critical review. *Curr Mol Med* 16, S. 137-164.
- Agardh, E., Allebeck, P., Hallqvist, J., Moradi, T., Sidochuk, A., & al., e. (2011). Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 40, S. 804-818.
- Alan J Thomas, R. N. (2004). Depression and vascular disease: what is the relationship? *Journal of Affective Disorders* 79 (1-3), S. 81-95.
- Alberti, K., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome: a new world-wide definition: a consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 23, S. 469-480.
- Alexopoulos, G., Meyers, B., Young, R., Campbell, S., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). 'Vascular depression' hypothesis. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, S. 915-922.
- Al-Khatib, Y., Akhtar, M., Kanawati, M., Muccheke, R., Mahfouz, M., & Al-Nufoury, M. (2022). Depression and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Cureus* 14(2), S. e22153.
- Almeida, O. Y. (Juni 2014). HDL cholesterol and the risk of depression over 5 years. *Molecular Psychiatry*, S. 637-638.
- Anderson RJ, F. K. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2, S. 1069.
- Andreassen OA, M. L.-C. (2014). Identifying common genetic variants in blood pressure due to polygenic pleiotropy with associated phenotypes. *Hypertension* 63, S. 819-826.
- Angst J, P. M. (1995). Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie* 146 (1), S. 5-16.
- Arango, C., Bobes, J., Aranda, P., Carmena, R., Garcia-Garcia, M., Rejas, J., & CLAMORS Study Collaborative Group. (2008). A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 104, S. 1-12.

- Arinami, T., Li, L., Mitsushio, H., Itokawa, M., Hamaguchi, H., & Toru, M. (1996). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol Psychiatry*, *40*, S. 1122-1127.
- Asensio, C., Muzzin, P., & Rohner-Jeanrenaud, F. (2004). Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* *28 Suppl 4*, S. 45-52.
- Bădescu, S., Tătaru, C., Kobylinska, L., Georgescu, E., Zahiu, D., Tătaru, A., & Zăgrean, L. (2016). The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life* *9(2)*, S. 120-125.
- Baghai, T., Schule, C., Zwanzger, P., Minov, C., Zill, P., & Ella, R. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. *Neurosci Lett* *328*, S. 299-303.
- Baiardi G, B. C. (2004). Angiotensin II AT1 receptor blockade prolongs the lifespan of spontaneously hypertensive rats and reduces stress-induced release of catecholamines, glucocorticoids, and vasopressin. *Ann N Y Acad Sci* *1018*, S. 131-136 .
- Baker B, P. M. (2000). The influence of marital adjustment on 3-year left ventricular mass and ambulatory blood pressure in mild hypertension. *Arch Intern Med* *160*, S. 3453-3458 .
- Barth, J. P., Schumacher, M. M., & Herrmann-Lingen, C. M. (November 2004). Depression as a Risk Factor for Mortality in Patients With Coronary Heart Disease: A Meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, *Volume 66, Issue 6*, S. 802-813.
- Bauer, M. (2015). Hausärztliche Versorgung schizophrener Patienten: eine Fall-Kontroll-Studie. S. 1-102.
- Bauer, M., Monz, B., Montejo, A., Quail, D., Dantchev, N., Demyttenaere, K., . . . Reed, C. (2020). Prescribing patterns of antidepressants in Europe: Results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *European Psychiatry* *23(1)*, S. 66-73.
- Bauer, M., Pretorius, H., Constant, E., Earley, W., Szamosi, J., & Brecher, M. (2009). Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* *70(4)*, S. 540-549.
- Baumeister H, H. N. (2011). Quality of Life in Medically Ill Persons with Comorbid Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychother Psychosom*; *80*, S. 275-286.
- Berg, A., Bischoff, S., Colombo-Benkmann, M., Ellrott, T., Hauner, H., Heintze, C., . . . Wirth, A. (2014). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas"*, S. 18.
- Berger et al. (2015). Affektive Störungen. *Psychische Erkrankungen, Auflage 6*, S. 359-428.
- Bhargava, A. (2003). A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr* *1*, S. 3.
- Bhargava, A. (2003). A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr* *1*, S. 3.
- Björkenstam, E., Ljung, R., Burström, B., Mittendorfer-Rutz, E., Hallqvist, J., & Ringbäck Weitoft, G. (2012). Quality of medical care and excess mortality in psychiatric patients - a nationwide register-based study in Sweden. *BMJ Open* *2*, S. e000778.

- Block JP, H. Y. (2009). Psychosocial stress and change in weight among US adults. *Am J Epidemiol* 170, S. 181.
- Bodén, R., Brandt, L., Kieler, H., Andersen, M., Reutfors, J., & al., e. (2011). Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 133, S. 36-41.
- Bond DJ, H. T. (2014). Body mass index-related regional gray and white matter volume reductions in first-episode mania patients. *Biol Psychiatry* 76, S. 138-145 .
- Bondy, B., Baghai, T., Zill, P., Schule, C., Eser, D., & Deiml, T. (2005). Genetic variants in the angiotensin I-converting-enzyme (ACE) and angiotensin II receptor (AT1) gene and clinical outcome in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, S. 1094-1099.
- Booth G, C. A. (2013). Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: methods. *Can J Diabetes* 37, S. 4-7.
- Bourne C, A. Ö.-M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 128, S. 149-162 .
- Bowden, C., Calabrese, J., Ketter, T., Sachs, G., White, R., & Thompson, T. (2006). Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 163, S. 1199-1201.
- Brawley L, I. S. (2003). Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatr Res* 54, S. 83-90 .
- Briegel, J., Forst, H., Haller, M., Schelling, G., Kilger, E., Kuprat, G., . . . Heydrück, M. (1999). Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 27, S. 723-732.
- Briegel, J., Forst, H., Haller, M., Schelling, G., Kilger, E., Kuprat, G., . . . Heydrück, M. (1999). Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 27, S. 723-732.
- Brosschot JF, P. S. (2005). Expanding stress theory: prolonged activation and perseverative cognition. *Psychoneuroendocrinology* 30, S. 1043-1049 .
- Brown, A., Barton, D., & Lambert, G. (2009). Cardiovascular Abnormalities in Patients with Major Depressive Disorder Autonomic Mechanisms and Implications for Treatment. *CNS Drugs* 23(7), S. 583-602.
- Burns, T. (2007). Hospitalisation as an outcome measure in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 191(S50), S. S37-S41.
- Busch, M. M. (25. Mai 2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.*, S. 56, 733-739 (2013).
- Byrne, S., Hooke, G., & Page, A. (2010). Readmission: A useful indicator of the quality of inpatient psychiatric care. *Journal of Affective Disorders* 126, S. 206-213.
- Calkin, C., Ruzickova, M., Uher, R., Hajek, T., Slaney, C., Garnham, J., . . . Alda, M. (2015). Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 206(1), S. 52-57.
- Carels RA, S. R. (1998). Blood pressure reactivity and marital distress in employed women. *Psychosom Med* 60, S. 639-643 .

- Cassidy, F., Ahearn, E., & Carroll, J. (September 1999). Elevated Frequency of Diabetes Mellitus in Hospitalized Manic-Depressive Patients. *American Journal of Psychiatry*, S. 1417-1420.
- Chang C-K, H. R. (2011). Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One* 6, S. e19590 .
- Chang, C., Hayes, R., & Perera, G. e. (2011). Life expectancy at birth for people with serious mental illness from a secondary mental health care case register in London, UK. *PLoS One* 6, S. e19590.
- Chao, A., Jastreboff, A., White, M., Grilo, C., & Sinha, R. (2017). Stress, cortisol, and other appetite-related hormones: prospective prediction of 6-month changes in food cravings and weight. *Obesity* 25, S. 713-720.
- Ching-Hua, L., Yong-Shing, C., Chieh-Hsin, L., & Keng-Shin, L. (2007). Factors affecting time to rehospitalization for patients with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61, S. 249-154.
- Ching-Hua, L., Yong-Shing, C., Chieh-Hsin, L., Keng-Shin, L., et, & al. (2007). Factors affecting time to rehospitalization for patients with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61(3), S. 249-254.
- Chobanian, A., GL, B., HR, B., WC, C., LA, G., JL, I., . . . JT, W. (2003). The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289, S. 2560-2572.
- Chobanian, B. G. (2003). The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289, S. 2560-2572.
- Chow, C., Teo, K., Rangarajan, S., Islam, S., Gupta, R., Avezum, A., . . . Diaz, R. (2013). Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 310, S. 959-968.
- Chrousos, G. (2000). The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. . *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* 24, S. 50-55.
- Chrousos, G. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 5, S. 374-381.
- Chrousos, G., & Kino, T. (2009). Glucocorticoid signaling in the cell: expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1179, S. 153-166.
- Chwastiak, L., DS, D., CL, M., E, S., M, B., MG, M., . . . KB, D. (2014). The effect of serious mental illness on the risk of rehospitalization among patients with diabetes. *Psychosomatics* 55, S. 134-143.
- Cohen, B., Edmondson, D., & Kronish, I. (2015). State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 28, S. 1295-1302.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed)*. . Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates.

- Colenda CC, T. D. (1991). Hospital utilization and readmission rates for geriatric and young adult patients with major depression: results from a historical cohort study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 4, S. 166-172 .
- Colomer, L., Anmella, G., Vieta, E., Grande, I., et, & al. (2021). Physical health in affective disorders: a narrative review of the literature. *Braz J Psychiatry* 43(6), S. 621-630.
- Colten, C., & Manderscheid, R. (2006). Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. . *Prev Chronic Dis* 3, S. 42.
- Correll, C. (2007). Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46(6), S. 687-700.
- Correll, C., Detraux, J., de Lepeleire, J., & de Hert, M. (2015b). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 14, S. 119-136.
- Correll, C., Detraux, J., de Lepelleire, J., de Hert, M., et, & al. (2015b). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 14, S. 119-136.
- Correll, C., Joffe, B., Rosen, L., Sullivan, T., & Joffe, R. (2015a). Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 14, S. 56-63.
- Correll, C., Ng-Mak, D., Stafkey-Mailey, D., Farrelly, E., Rajagopalan, K., & Loebel, A. (2017a). Cardiometabolic comorbidities, readmission, and costs in schizophrenia and bipolar disorder: a real-world analysis. *Ann Gen Psychiatry* 16, S. 9.
- Correll, C., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., . . . Collantoni, E. (2017b). : Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 16, S. 163-180.
- Davidson, K., Rieckmann, N., & Clemow, L. (2010). Enhanced Depression Care for Patients With Acute Coronary Syndrome and Persistent Depressive Symptoms: Coronary Psychosocial Evaluation Studies Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med.*, S. 600-608.
- De Guia, R., Rose, A., & Herzig, S. (2014). Glucocorticoid hormones and energy homeostasis. . *Horm Mol Biol Clin Investig* 19, S. 117-128.
- De Hert, M., Dekker, J., Wood, D., Kahl, K., Holt, R., & Möller, H. (2009). Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA) supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 24, S. 412-424.
- De Hert, M., Dekker, J., Wood, D., Kahl, K., Holt, R., & Möller, H.-J. (2009a). Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 24, S. 412-424.

- De Hert, M., Detraux, J., & Vancampfort, D. (2018). The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 20, S. 31-40.
- De Hert, M., Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W., Correll, C., & al., e. (2012). Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 8, S. 114-126.
- de Kloet, E., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6, S. 463-475.
- Deisenhammer, E., Kramer-Reinstadler, K., Liensberger, D., Kemmler, G., Hinterhuber, H., & Fleischhacker, W. (2004). No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Research* 121(3), S. 253-261.
- Deng, A. (2007). Genetic basis of polygenic hypertension. *Hum Mol Genet* 16, S. 195-202.
- Deuschle, M. (2013). Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Current Opinion in Psychiatry* 26(1), S. 60-65 doi: 10.1097/YCO.0b013e32835a4206
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., Schroeder, J., & Yolken, R. (2013). Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv Wash DC* 64, S. 44-50.
- DJP, B. (2005). The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res Paediatr* 64, S. 2-7.
- Doyle, F., McGee, H., Conroy, R., Conradi, H., Meijer, A., Steeds, R., . . . de Jonge, P. (2015). Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis of Sex Differences in Depression and Prognosis in Persons With Myocardial Infarction. *Psychosom. Med.* 77, S. 419-428.
- Druss, B. G., Rosenheck, R. A., Desai, M. M., & Perlin, J. B. (2002). Quality of Preventive Medical Care for Patients With Mental Disorders. *Medical Care* 40(2), S. 129-136.
- Durbin, J. L. (2007). Is Readmission a Valid Indicator of the Quality of Inpatient Psychiatric Care? *J Behav Health Serv Res* 34, S. 137-150.
- Eaton, W., Armenian, H., Gallo, J., Pratt, L., Ford, D., et, & al. (1996). Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care*, S. 1097-1102.
- Eckel, R. (2009). Das Metabolische Syndrom. *Harrisons Innere Medizin* 17, S. Kapitel 236.
- Elisabeth, M., Pittendreigh, C., & Misri, S. (2007). Platelet serotonin levels support depression scores for women with postpartum depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 32 (1), S. 23-29.
- El-Khalili, N., Joyce, M., Atkinson, S., & al., .. (2010). Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 13(7), S. 917-932.
- Engel, F., de Oliveira, J., Lopes, J., Santos, D., M, E., Farina, M., . . . de Bem, A. (2016). Is there an association between hypercholesterolemia and depression? Behavioral evidence from the LDLr-/- mouse experimental model. *Behav Brain Res* 311, S. 31-38.
- Ervasti, J., Vahtera, J., Pentti, J., Oksanen, T., Ahola, K., Kivekäs, T., . . . Virtanen, M. (2014). THE ROLE OF PSYCHIATRIC, CARDIOMETABOLIC, AND MUSCULOSKELETAL COMORBIDITY IN THE

- RECURRENCE OF DEPRESSION-RELATED WORK DISABILITY. *Depression and Anxiety* 31 (9), S. 796-803.
- Fenton, W., & Stover, E. (2006). Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. *Curr Opin Psychiatry* 19, S. 421-427.
- Fiedorowicz, J. (2014). Depression and cardiovascular disease: an update on how course of illness may influence risk. *Curr Psychiatry Rep* 16, S. 492.
- Fingar, K., & Washington, R. (2006). Trends in hospital readmissions for four high-volume conditions 2009-2013: Statistical Brief #196. In *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Fleischhacker, W., Cetkovich-Bakmas, M., de Hert, M., Hennekens, C., Lambert, M., Leucht, S., . . . Newcomer, J. (2008). Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 69, S. 514-519.
- Folb, N., Lund, C., Fairall, L., Timmerman, V., Levitt, N., Steyn, K., & Bachmann, M. (2015). Socioeconomic predictors and consequences of depression among primary care attenders with noncommunicable diseases in the Western Cape, South Africa: cohort study within a randomised trial. . *BMC Public Health* 15, S. 1194.
- G, A. (2011). HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging. *Exp Gerontol* 46 , S. 90-95 .
- Gathercole, L., Morgan, S., Bujalska, I., Hauton, D., Stewart, P., & Tomlinson, J. (2011). Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PLoS One* 6, S. e26223.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*.
- Geller, B., Luby, J., & Joshi, P. (2012). A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Archives of general psychiatry* 69(5), S. 515-528.
- Ghani, M., Kuruppu, S., Pritchard, M., Harris, M., Weerakkody, R., Stewart, R., & Perera, G. (2021). Vascular surgery receipt and outcomes for people with serious mental illnesses: retrospective cohort study using a large mental healthcare database in South London. *J Psychosom Res* 147, S. 110511.
- Gill, H., Gill, B., El-Halabi, S., Chen-Li, D., Lipsitz, O., Rosenblat, J., . . . McIntyre, R. (2020). Weight Mediated Effects of Antidepressant Medications: A Narrative Review. *OBESITY* 28 (11), S. 2064-2072.
- Giulio Perugi, G. Q. (Januar 2015). General medical conditions in 347 bipolar disorder patients: Clinical correlates of metabolic and autoimmune-allergic diseases. *Journal of Affective Disorders* 170, S. 95-103.
- Glassman, A. (1998). Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *Int Clin Psychopharmacol* 13 (5), S. 25-30.

- Godin, O., Bennabi, D., Yroni, A., Richeri, R., D'Amato, T., & Bellivier, F. (2019). Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in a cohort of individuals with treatment-resistant depression: results from the FACE-DR study. *J Clin Psychiatry*, *80*:19m12755.
- Goldstein, B., Liu, S., Schaffer, A., Sala, R., Blanco, C., & al., e. (January 2013). Obesity and the three-year longitudinal course of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* *15*, S. 284-293.
- Goldstein, D., & Lake, C. (1994). Plasma norepinephrine and epinephrine levels in essential hypertension. *Fed. Proc.* *43*(1), S. 57-62.
- GP, C. (2000). The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* *24*, S. 50-55 .
- Grundy, S. (2006). Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *Am Coll Cardiol* *47*, S. 1093-1100.
- Grundy, S. (2007). Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* *92*(2), S. 399-404.
- Guzzetti, S., Piccaluga, E., Casati, R., Cerutti, S., Lombardi, F., Pagani, M., & Malliani, A. (1988). Sympathetic predominance an essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *Journal of Hypertension* *9*, S. 711-717.
- Haack, S. P. (2010). Bipolare Depression. *Nervenarzt* *81*, S. 525-530.
- Häfner, S., Baumert, J., Emeny, R. T., Lacruz, M., Bidlingmaier, M., Reincke, M., & Ladwig, K. (2013). Hypertension and depressed symptomatology: A cluster related to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Findings from population based KORA F4 study. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(10), 2065-2074. Abgerufen am 9. 1 2022 von <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608138>
- Häfner, S., Baumert, J., Emeny, R., Lacruz, M., Bidlingmaier, M., Reincke, M., . . . Ladwig, K. (2012). To live alone and to be depressed, an alarming combination for the renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS),. *Psychoneuroendocrinology* *37*, S. 230-237.
- Hamer, M. B. (2012). Risk of future depression in people who are obese but metabolically healthy: the English longitudinal study of ageing. *Molecular Psychiatry* *17*, S. 940-945.
- Hamilton, J., Passos, I., de Azevedo Cardoso, T., Jansen, K., Allen, M., Begley, C., . . . Kapczinski, F. (2016). Predictors of psychiatric readmission among patients with bipolar disorder at an academic safety-net hospital. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* *50*(6), S. 584-593.
- Hammer, F., & Stewart, P. (2006). Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* *20*, S. 337-353.
- Hardeveld, F., Spijker, J., Graaf, R., Nolen, W., Beekman, A., & al., e. (2012). Recurrence of major depressive disorder and its predictors in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychological medicine* *43*, S. 1-10.
- Hayes, J., Miles, J., Walters, K., King, M., & Osborn, D. (2015). A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* *131* (6), S. 417-425.

- Higashi, K., Medic, G., Littlewood, K., Diez, T., Granström, O., & de Hert, M. (2013). Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 3, S. 200-218.
- Hlavacova, N., WES, P., Ondrejckova, M., Flynn, M., Poundstone, P., Babic, S., . . . Jezova, D. (2012). Subchronic treatment with aldosterone induces depression-like behaviours and gene expression changes relevant to major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 15, S. 247-265.
- Hoppichler, F. (2004). Das metabolische Syndrom: Epidemiologie und Diagnose. *Acta Medica Austriaca* 31(4), S. 130-132.
- Howard, B., Lee, E., Cowan, L., Fabsitz, R., Howard, W., Oopik, A., . . . Welty, T. (1995). Coronary heart disease prevalence and its relation to risk factors in American Indians: The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 142, S. 254-269.
- Iosifescu, D. V., & al., e. (September 2005). Cardiovascular Risk Factors May Moderate Pharmacological Treatment Effects in Major Depressive Disorder. *Psychosomatic Medicine* 67, S. 703-706.
- J. Alonso, M. A. (2004). Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED) project. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl. (420)*, S. 38-46.
- Jerrell, J., McIntyre, R., & Tripathi, A. (2011). Childhood treatment with psychotropic medication and development of comorbid medical conditions in adolescent-onset bipolar disorder. *Human psychopharmacology* 26(7), S. 451-459.
- John Stephen M Delisi, L. M. (1999). Platelet cytosolic calcium hyperresponsivity to serotonin in patients with hypertension and depressive symptoms. *Biological Psychiatry* 45 (8), S. 1035-1041.
- Juutinen, J., Hakko, H., Meyer-Rochow, V., Räsänen, P., Timonen, M., & Group, S.-7. R. (2008). : Body mass index (BMI) of drug-naïve psychotic adolescents based on a population of adolescent psychiatric inpatients. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 23, S. 521-526.
- K. Demyttenaere, R. B.-V. (2004). Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 291, S. 2581-2590.
- Kammer, J., Holser, A., Leckman-Westin, E., DiRienzo, G., Osborn, C., & al., e. (2015). The association between antidepressant use and glycemic control in the Southern Community Cohort Study (SCCS). *J Diabetes Complications*.
- Kapfhammer, H.-P. (2006). Somatic symptoms in depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 8(2), S. 227-239.
- Kathiresan, S., Willer, C., Peloso, G., Demissie, S., Musunuru, K., Schadt, E., . . . Tanaka, T. (2009). Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet* 41, S. 56-65.
- Keck, P., & Mc Elroy, S. (2003). Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy - associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 64, S. 1426-1435.
- Kim, D., McClure, W., Neighoff, J., Vaidya, D., & Williams, M. (2014). Platelet response to serotonin in patients with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol* 114, S. 181-186.

- Kittel-Schneider, S., Bury, D., Leopold, K., Haack, S., Bauer, M., Pfeiffer, S., . . . Reif, A. (April 2020). Prevalence of Prediabetes and Diabetes Mellitus Type II in Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry Volume 11*, S. Article 314.
- Kivimäki, M., Head, J., Ferrie, J., Shipley, M., Brunner, E., Vahtera, J., & Marmot, M. (2005). Work stress, weight gain and weight loss: evidence for bidirectional effects of job strain on body mass index in the Whitehall II study. *Int J Obes* 30, S. 982-987.
- Kobori, H., Nangaku, M., Navar, L., & Nishiyama, A. (2007). The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 59, S. 251-287.
- Krittayaphong, R. M., Cascio, W. E., Light, K. C., Sheffield, D. P., Golden, R. N., Finkel, J. B., . . . Sheps, D. S. (1997). Heart Rate Variability in Patients with Coronary Artery Disease. *Psychosomatic Medicine* 59 (3), S. 231-235.
- Kyrou, I., & Tsigos, C. (2009). Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 9, S. 787-793.
- La Rovere, M., Bigger, J., Marcus, F., Mortara, A., & Schwartz, P. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*, S. 479-494.
- Lambert, T., & Newcomer, J. (2009). Are the cardiometabolic complications of schizophrenia still neglected? Barriers to care. *Med J Aust* 190(4), S. 39-42.
- Lane, D., Carroll, D., & Ring, C. (2001). Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. . *Psychosom Med* 63(2), S. 212-219.
- Lanfume, L., Mongeau, R., Cohen-Salmon, C., & Hamon, M. (2008). Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32(6), S. 1174-1184.
- Laurencic, G., & Malone, D. (2006). Side effects of antidepressants: an overview. *leveland Clin J Med* 73(4), S. 351.
- Laursen, T., & Nordentoft, M. (2011). Heart disease treatment and mortality in schizophrenia . *J Psychiatr Res* 45, S. 29-35.
- Laux, G. (2005). Affektive Störungen. In S. J. (eds), *Medizinische Therapie 2005/2006*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Lawrence D, H. K. (2013). The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 346, S. f2539.
- Leonard, B. (1993). The comparative pharmacology of new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 54 , S. 3-15.
- Levin, E., & Rezvani, A. (2006). Nicotinic-antipsychotic drug interactions and cognitive function. *EXS* 98, S. 185-205.
- Lieb, K., Frauenknecht, S., & Brunnhuber, S. (2016). Affektive Störungen. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*, S. 147-176.

- Lieberman, J., Stroup, T., Mcevoy, J., Swartz, M., Rosenheck, R., Perkins, D., . . . Hsiao, J. (2005). *Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia*. Von www.nejm.org abgerufen
- Lin EH, K. W. (2004). Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care*, S. 2154-2160.
- Lord, O., Malone, D., & Mitchell, A. (2010). Receipt of preventive medical care and medical screening for patients with mental illness: a comparative analysis. *Gen Hosp Psychiatry 32(5)*, S. 519-543.
- Lotrich, F. E. (2011). Gene-environment interactions in geriatric depression. *Psychiatr Clin North Am 34(2)*, S. 357-376.
- Löwe, B. H. (2006). Psychosoziale Behandlung des metabolischen Syndroms. *Psychosom Konsiliarpsychiatr 1*, S. 19-27.
- Maes, M., Meltzer, H., Suy, E., Minner, B., Calabrese, J., & Cosyns, P. (1993). Sleep disorders and anxiety as symptom profiles of sympathoadrenal system hyperactivity in major depression. *J Affect Disord 27(3)*, S. 197-207.
- Malzberg, B. (1937). Mortality among patients with involution melancholia. *Am J Psych 93*, S. 1231-1238.
- Mansur, R., Rizzo, L., Santos, C., Asevedo, E., Cunha, G., Noto, M., . . . Brietzke, E. (2016). Adipokines, metabolic dysfunction and illness course in bipolar disorder. *J Psychiatry Res 74*, S. 63-69.
- Manu, P., Khan, S., Radhakrishnan, R., Russ, M., Kane, J., & Correll, C. (2014). Body Mass Index Identified as an Independent Predictor of Psychiatric Readmission. *J Clin Psychiatry*, S. 573-577.
- Marcus, S. C., & Olfson, M. (2008). Outpatient antipsychotic treatment and inpatient costs of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin 341*, S. 173-180.
- Mark, T., Mark, T., Tomic, K., Kowlessar, N., Chu, B., Vandivort-Warren, R., & Smith, S. (2013). Hospital readmission among medicaid patients with an index hospitalization for mental and/or substance use disorder. *J Behav Health Serv Res 40*, S. 207-221.
- Maurer-Spurej, E., Pittendreigh, C., & Solomons, K. (2004). The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb. Haemostasis 91 (1)*, S. 119-128.
- Mazereel, V., Detraux, J., Vancampfort, D., van Winkel, R., de Hert, M., & al., e. (2020). Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front. Endocrinol. 11*, S. doi: 10.3389/fendo.2020.573479.
- McElroy, S. (2009). Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry 3*, S. 12-21.
- McEwen, B. S., & Akil, H. (2020). Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *Journal of Neuroscience 40(1)*, S. 12-21.
- McIntyre, R., Danilewitz, M., Liauw, S., Kemp, D., Nguyen, H., & Kahn, L. (2020). Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord 126*, S. 366-387.
- Meinhard Ottesen, N., Meluken, I., Frikke-Schmidt, R., Plomgaard, P., Scheike, T., Fernandes, B., . . . Vinberg, M. (2020). Are remitted affective disorders and familial risk of affective disorders

- associated with metabolic syndrome, inflammation and oxidative stress? – a monozygotic twin study. *Psychological Medicine* 50(10), S. 1736-1745.
- Menard, C., Pfau, M., Hodes, G., Kana, V., Wang, V., Bouchard, S., . . . Fayad, Z. (2017). Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci* 20, S. 1752-1760.
- Mezuk, B., Eaton, W., Albrecht, S., & Golden, S. (2008). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care* 31(12), S. 2383-2390.
- Mitchell, A., Delaffon, V., Vancampfort, D., Correll, C., de Hert, M., & al., e. (2011). Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systemic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med*, S. 1-23.
- Monnelly, E. (1997). Instability before discharge and previous psychiatric readmissions as predictors of early readmission. *Psychiatric Services* 48, S. 1584-1586.
- Morgan, C., Wang, S., Rasmusson, A., Hazlett, G., Anderson, G., & Charney, D. (2001). Relationship among plasma cortisol, catecholamines, neuropeptide Y, and human performance during exposure to uncontrollable stress. *Psychosom Med* 63, S. 412-422.
- Moulton, C., Costafreda, S., Horton, P., Ismail, K., Fu, C., & al., e. (2015). Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and 2 diabetes. *Brain Imaging Behav.* 9, S. 651-662.
- Murray, C., & Lopez, A. (1996). Evidence-Based Health Policy. Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science Vol 274, Issue 5288*, S. 740-743.
- Nakao, M., & Eiji, Y. (2004). Relationship between Major Depression and High Serum Cholesterol in Japanese Men. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, S. 273-287.
- Nasrallah, H. (2008). Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 13, S. 27-35.
- Nasrallah, H., McEvoy, J., Meyer, J., Goff, D., McEvoy, J., Davis, S., . . . Lieberman, J. (2006). Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. . *Schizophr Res* 86, S. 15-22.
- Newcomer, J. (2007). Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 68, S. 8-13.
- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal* 27(23), S. 2763-2774.
- OECD. (2019). Organisation for Economic Cooperation and Development, Health at a Glance 2019. OECD Indicators. *Paris: OECD*.
- Osborn, D., Levy, G., Nazareth, I., Petersen, I., Islam, A., & King, M. (2007). Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 64, S. 242-249.
- Oshira T, I. H. (2001). Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among japanese. *Stroke* 32 (4), S. 903-907.
- P, B. (2001). Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2, S. 73-86 .

- Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G., Kupelnick, B., Munizza, C., & al., e. (2002). Patient adherence in the treatment of depression. *Br J of Psychiatry* 180(2), S. 104-109 doi:10.1192/bjp.180.2.104.
- Papakostas, G., Öngür, D., Iosifescu, D., Mischoulon, D., Fava, M., & al., e. (2004). Cholesterol in mood and anxiety disorders: review of the literature and new hypotheses. *European Neuropsychopharmacology* 14, S. 135-142.
- Papanastasiou, E. (2013). The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol* 3, S. 33-51.
- Partonen, T., Virtamo, J., Taylor, P., & Lönnqvist, J. (1999). Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *British Journal of Psychiatry*, 175(3), S. 259-262.
- Penninx, B. W. (2016). Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, S. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.003>.
- Perugi, G., Quaranta, G., Belletti, S., Casalini, F., Mosti, N., Toni, C., & Dell Oso, L. (2015). General medical conditions in 347 bipolar disorder patients: Clinical correlates of metabolic and autoimmune-allergic diseases. *Jour Affective Disorders* 170, S. 95-103.
- Pickup, J., & Crook, M. (1998). Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41, S. 1241-1248.
- Pijl, H., & Meinders, A. (1996). Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf* 14, S. 329-342.
- Pivonello, R., Isidori, A., de Martino, M., Newell-Price, J., Biller, B., & Colao, A. (2016). Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4, S. 611-629.
- Pivonello, R., Isidori, A., de Martino, M., Newel-Price, J., Biller, B., & Colao, A. (2016). Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4, S. 611-629.
- Player, M., & Peterson, L. (2011). Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *Int J Psychiatry Med* 41, S. 365-377.
- Postolache, T., del Bosque-Plata, L., Jabbour, S., Vergare, M., Wu, R., & Gagnoli, C. (2019). Co-shared genetics and possible risk gene pathway partially explain the comorbidity of schizophrenia, major depressive disorder, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet* 180, S. 186-203.
- Purcell, S., Wray, N., Stone, J., Visscher, P., O'Donovan, M., Sullivan, P., . . . Ruderfer, D. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460, S. 748-752.
- R.C. Kessler, P. B. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289, S. 3095-3105.
- Rabe-Jabłońska, J., & Poprawska, I. (2000). Levels of serum total cholesterol and LDL-cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. *Med Sci Monit* 6(3), S. 539-547.
- Rabkin J, C. E. (1983). Hypertension and DSM-III depression in psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 140(8), S. 1072-4.

- Raison, C., Capuron, L., & Miller, A. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27, S. 24-31.
- Rapsomaniki, E., Timmis, A., George, J., Pujades-Rodriguez, m., Shah, A., Denaxas, S., . . . Smeeth, L. (2014). Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1-25 million people. *Lancet* 383, S. 1899-1911.
- Reininghaus, U., Dutta, R., Dazzan, P., Doody, G., Fearon, P., Lappin, J., . . . Lomas, B. (2015). Mortality in schizophrenia and other psychoses: a 10-year follow-up of the ÆSOP first-episode cohort. *Schizophr Bull*, S. 664-673.
- Rivera, M., Locke, A. E., Corre, T., Czamara, D., Wolf, C., Ching-López, A., . . . McGuffin, P. (2015). Genetic Relationship Between Depression and Body Mass Index. *European Psychiatry*, 30, 710. Abgerufen am 9. 1 2022 von <https://sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924933815305605>
- Roose, S. (2001). Depression, Anxiety and the Cardiovascular System: The Psychiatrist's Perspective. *J Clin Psychiatry*;62[suppl 8], S. 19-22.
- Roshanaei-Moghaddam, B., & Katon, W. (Februar 2009). Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder: A Review. *Psychiatric Services Volume 60 Issue 2*, S. 147-156.
- Rubin, R., Ma, Y., Marrero, D., Peyrot, M., Barrett-Connor, E., Kahn, S., . . . Knowler, W. (2008). Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care*, S. 420-426.
- Rugulies, R. (2002). Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*, S. 51-61.
- Ruzickova, M., Slaney, C., Garnham, J., Alda, M., et, & al. (August 2003). Clinical Features of Bipolar Disorder with and without Comorbid Diabetes Mellitus. *The Canadian Journal of Psychiatry* 48, S. 458-461.
- Saab, Y., Gard, P., Yeoman, M., Mfarrej, B., El-Moalem, H., & Ingram, M. (2007). Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, S. 1113-1118.
- Scalco, A., Scalco, M., Azul, J., & Lotufo Neto, F. (2005). Hypertension and depression. *Clinics* 60(3), S. 241-50.
- Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., . . . Busch, M. (2013). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56. *Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German health interview and examination survey for adults (DEGS 1)*, S. 661-667.
- Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., . . . Busch, M. (2013). Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 56, S. 661-667.
- Scherrer, J. F., Xian, H. P., Bucholz, K. K., Eisen, S. A., Lyons, M. J., Goldberg, J. P., . . . True, W. R. (Juli 2003). A Twin Study of Depression Symptoms, Hypertension, and Heart Disease in Middle-Aged Men. *Psychosomatic Medicine* 65, S. 548-557.

- Schmutte, T., Dunn, C., & Sledge, W. (2010). Predicting time to readmission in patients with recent histories of recurrent psychiatric hospitalization: A matched-control survival analysis. *Journal of Nervous and Mental Disease* 198, S. 860-863.
- Scuteri, A., Laurent, S., Cucca, F., Cockcroft, J., Cunha, P., Manas, L., . . . Rietzschel, E. (2015). The metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 22, S. 486-491.
- Serretti, A. M., & Mandelli, L. P. (2010). Antidepressants and Body Weight: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 71(10), S. 1259-1272.
- Sharma, R., & Markar, H. (1994). Mortality in affective disorder. *Journal of Affective Disorders* 31 (2), S. 91-96.
- Silic, A., Karlovic, D., & Serretti, A. (2012). Increased inflammation and lower platelet 5-HT in depression with metabolic syndrome. *Journal of Affective Disorders* 141(1), S. 72-78.
- Silva, D., Coutinho, E., Ferriani, L., Viana, M., et, & al. (2020). Depression subtypes and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 21, S. e012966.
- Simon, G. E., VonKorff, M., Piccinelli, M., Fullerton, C., Ormel, J., & al., e. (1999). An International Study of the Relation between Somatic Symptoms and Depression. *N Engl J Med* 341, S. 1329-1335.
- Skilton, M., Moulin, P., Terra, J.-L., & Bonnet, F. (2007). Associations Between Anxiety, Depression, and the Metabolic Syndrome. *Biological Psychiatry* 62(11), S. 1251-1257.
- Skolnick, P. (1999). Antidepressants for the new millennium. *European Journal of Pharmacology* 375, S. 31-40.
- Šprah, L., Dernovšek, M., Wahlbeck, K., Haaramo, P., ., et, & al. (2017). Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. *BMC Psychiatry* 17, S. 2.
- Springer, B. H. (2008). Stimmungsstabilisierer. *Psychopharmakologischer Leitfaden für Psychologen und Psychotherapeuten.*, S. 61-70.
- Stapelberg, N., Hamilton-Craig, I., Neumann, D., Shum, D., McConnell, H., et, & al. (2012). Mind and heart: heart rate variability in major depressive disorder and coronary heart disease: a review and recommendations. *Aust N Z J Psychiatry* 46, S. 946-957.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Hallgren, M., Firth, J., Veronese, N., Solmi, M., . . . Gerber, M. (2018). EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental . *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 54, S. 124-144.
- Sun, X., Yu, W., Hu, C., ., et, & al. (2014). Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application. *BioMed Res Int* 2014, S. 926713.
- Taylor, W., Aizenstein, H., & Alexopoulos, G. (2013). The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* 18, S. 963-974.

- Tiihonen, J., Haukka, J., Taylor, M., Haddad, P., Patel, M., & Korhonen, P. (2011). A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 168, S. 603-609.
- Torpy, D., Mullen, N., Ilias, I., & Nieman, L. (2002). Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci* 970, S. 134-144.
- Toups, M., Myers, A., Wisniewski, S., Kurian, B., Morris, D., & Rush, A. (2013). Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressant medication. *Psychosom Med*, S. 863-872.
- Trivedi, M., Fava, M., Wisniewski SR, Thase, M., Quitkin, F., Warden, D., . . . Shores-Wilson, K. (2006). Medication Augmentation after the Failure of SSRIs for Depression. *N Engl J Med*, S. 1243-1252.
- Tully, P., Cosh, S., & Baune, B. (2013). A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychol Health Med* 18, S. 627-644.
- Tylee, A., & Gandhi, P. (2005). The Importance of Somatic Symptoms in Depression in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 7(4), S. 168-176.
- Tyrovolas, S., Lionis, C., Zeimbekis, A., Bountziouka, V., Micheli, M., Katsarou, A., . . . Panagiotakos, D. (2009). Increased body mass and depressive symptomatology are associated with hypercholesterolemia, among elderly individuals; results from the MEDIS study. *Lipids Health Dis* 8 (10), S. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-8-10>.
- Van der Kooy, K., van Hout, H., & Marwijk, H. (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 22(7), S. 613-626.
- Vancampfort, D., Correll, C., Galling, B., Probst, M., de Hert, M., Ward, P., . . . Stubbs, B. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 15, S. 166-174.
- Vancampfort, D., Mitchell, A., de Hert, M., Sienaert, P., Probst, M., Buys, R., & Stubbs, B. (26. Juni 2015). TYPE 2 DIABETES IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A META-ANALYSIS OF PREVALENCE ESTIMATES AND PREDICTORS. *Depression and Anxiety* 32 (10), S. 763-773.
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A., de Hert, M., Wampers, M., Ward, P., . . . Correll, C. (25. September 2015). Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 14 (3), S. 339-347.
- Vasan, R., Larson, M., Leip, E., Evans, J., O'Donnell, C., Kannel, W., & Levy, D. (2001). Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. . *N Engl J Med*. 345, S. 1291-1297.
- Vgontzas, A., Bixler, E., & Chrousos, G. (2005). Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 9, S. 211-224.

- Vgontzas, A., Papanicolaou, D., Bixler, E., Hopper, K., Lotsikas, A., Lin, H., . . . Chrousos, G. (2000). Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 85, S. 1151-1158.
- Viron, M., & Stern, T. (2010). The impact of serious mental illness on health and healthcare. *Psychosomatics* 51, S. 458-465.
- Vogelzangs, N., Suthers, K., Ferrucci, L., Simonsick, E., Ble, A., Schragger, M., & Penninx, B. (2007). Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology* 32(2), S. 151-159.
- Waeber, B., Brunner, H., (JNC-VI), J. N., Hypertension, W. H.-I., al., e., & . (2001). The multifactorial nature of hypertension: the greatest challenge for its treatment? *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 19, S. 9-16.
- Wagner, C., Musenbichler, C., Böhm, L., Färber, K., Fischer, A.-I., von Nippold, F., . . . Lenz, B. (2019). LDL cholesterol relates to depression, its severity, and the prospective course. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, S. 405-411.
- Walker, E., McGee, R., & Druss, B. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 72,, S. 334-341.
- Wang, W., Lee, E., Fabsitz, R., Devereux, R., Best, L., Welty, T., & Howard, B. (2006). A Longitudinal Study of Hypertension Risk Factors and Their Relation to Cardiovascular Disease. *Hypertension* 47(3), S. 403-409.
- Wang, X., Bao, W., Liu, J., Ouyang, Y., Wang, D., Rong, S., . . . Liu, L. (2013). Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 36, S. 166-175.
- Wassertheil-Smoller S, A. W. (1996). Change in depression as a precursor of cardiovascular events. *SHEP Cooperative Research Group. Arch Intern Med.* 156 (5), S. 553-561.
- Wayne J. Katon, C. R. (2005). The Association of Comorbid Depression With Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*;28(11), S. 2668-2672.
- Wayne Katon, E. H. (2007). The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *General Hospital Psychiatry, Volume 29, Issue 2*, S. 147-155.
- Westman, J., Hällgren, J., Wahlbeck, K., Erlinge, D., Alfredsson, L., & Ösby, U. (2013). Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 3, S. e002373.
- Whooley, M., & Wong, J. (2013). Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 9, S. 327-354.
- Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Leal, J., Luengo-Fernandez, R., . . . Townsend, N. (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Network*, S. <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.
- Williamson, P., Kelly, J., & Whitworth, J. (1996). Dose-response relationships and mineralocorticoid activity in cortisol-induced hypertension in humans. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 14, S. 37-41.

- Wulsin, L., & Singal, B. (2003). Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 65(2), S. 201-210.
- Yaxin, Z., Yujing, C., & Lina, M. (2018). Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *Journal of Clinical Neuroscience* 47, S. 1-5.
- Yuhan Karida Liu, S. L. (2022). Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis,. *Journal of Affective Disorders, Volume 300*, S. 449-461.
- Zhou, B., Lu, X., Zhong, X., & Deng, Y. (2007). The adjunctive effect of the anti-anxiety-depression drugs on the treatment of essential hypertension in menopause women. *Chin J Hypertens* 15 (1), S. 53-56.
- Zhou, X., Keitner, G., Qin, B., & al., .. (2015). Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 18(11), S. :pyv060.
- Zipursky, R., Gu, H., Green, A., Perkins, D., Tohen, M., McEvoy, J., . . . Gur, R. (2005). : Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 187, S. 537-543.
- Zorn, J., Schür, R., Boks, M., Kahn, R., Joëls, M., & Vinkers, C. (2017). Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 77, S. 25-36.

7 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Schaupp Bernhard
Geburtsdatum: 29.07.1984
Geburtsort: Lohr am Main
Familienstand: Verheiratet
Vater: Schaupp Bernhard
Mutter: Schaupp Susanne

SCHULISCHER WERDEGANG

1995 – 2005 Franz-Ludwig-von-Erthal Gymnasium, Lohr am Main
06/2005 Abitur, Lohr am Main

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2006 – 2007 Studium der Chemie
Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
2007 – 2009 Studium der Medizin
Victor Babes Universität, Timisoara (Rumänien)
2009 – 2016 Studium der Medizin
Medizinische Fakultät Mannheim

PRAXISERFAHRUNG

2010 – 2015 Operationsassistent und Koordination der studentischen Hilfskräfte
Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum, Uniklinikum Mannheim unter Leitung Prof. Scharf

05/2015 – 01/2016	Sprecher und Ersteller von Mediziner Podcasts zur Staats- examensvorbereitung Meditorium, Berlin
08/2015 – 11/2015	PJ Quartal im Wahlfach Radiologie Klinikum Darmstadt, Darmstadt
11/2015 – 01/2016	PJ Quartal Innere Medizin Gesundheitszentrum Fricktal, Rheinfelden (Schweiz)
02/2016 – 05/2016	PJ Quartal Chirurgie Gesundheitszentrum Fricktal, Rheinfelden (Schweiz)
10/2016 – 01/2019	Assistenzarzt der Psychiatrie Bezirkskrankenhaus Lohr
01/2019 – 04/2019	Assistenzarzt in der Kardiologie Alice-Hospital, Darmstadt
04/2019 – heute	Assistenzarzt in der Psychiatrie ZfSG, Groß-Umstadt

8 DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Herrn apl. Prof. Dr. med. Michael Deuschle möchte ich besonderen Dank aussprechen, da er mir die Möglichkeit zu dieser Dissertation gegeben hat und mir zu jeder Zeit mit Ratschlägen und Motivation beiseite stand. Herrn Dr. Bertram Krumm für die intensive Unterstützung bei methodischen und statistischen Fragestellungen sowie konstruktiver Kritik und Anregungen. Ebenfalls danke ich Frau PD Dr. med. Sibylle Häfner und Frau Nicole Özer für die Erhebung und Bereitstellung der Daten aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen. Auch danke ich Frau Eva Lamade für ihre hilfreichen Anregungen und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.