

Rationale für eine Kombinationstherapie von Antikonvulsiva bei bipolaren Störungen

Andreas Conca^{1,2}, Renate Grohmann³, Jan Di Pauli^{1,2}
und Armand Hausmann^{1,4}

¹ AG der ÖGPP für Spezielle Biologische Verfahren in der Psychiatrie

² Landes- Krankenhaus Rankweil, Abteilung für Psychiatrie I, Rankweil

³ Psychiatrische Klinik der LMU München

⁴ Tagesklinik für Affektive Erkrankungen, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck

Schlüsselwörter:

Bipolare Störung – Stimmungsstabilisatoren – Antikonvulsiva – Kombinationstherapie

Key words:

Bipolar disorder – mood stabilizer – anti-convulsants – combination drug therapy

Rationale für eine Kombinationstherapie von Antikonvulsiva bei bipolaren Störungen

Die Behandlung bipolar affektiv Erkrankter erfordert häufig medikamentöse Kombinationstherapien. Die Ursachen dafür sind die hohe Rezidivhäufigkeit, die Chronifizierung, der Schweregrad, die Episodenauslenkungen und die Inzidenz an psychiatrischen Komorbiditäten. Polypharmazie ist in über 40 % der bipolar erkrankten Patienten stationär und ambulant eine weitverbreitete Praxis. In diesem Artikel soll speziell auf die Häufigkeit von Mehrfachverschreibung von Stimmungsstabilisatoren eingegangen und das vorklinische und klinische Rationale einer solchen Kombination erläutert werden. Auch wenn kaum klinisch systematisch untersucht, ist die Verschreibungsin-

zidenz von 2 und mehr Antikonvulsiva in den letzten 10 Jahren von 4,5 auf über 12 % angestiegen. Auf Basis der Epilepsie-Grundlagenforschung, den wenigen klinischen Daten und der dynamischen Komplexität der bipolaren Störung per se lassen sich selektive und spezifische Kombinationsmöglichkeiten innerhalb dieser Substanzklasse unter besondere Beachtung des Nebenwirkungsprofils erarbeiten.

Is there a Rationale in Combining Anticonvulsants for Bipolar Patients?

High recurrence rates, chronicity and severity as well as high incidence rates of therapy refractory of bipolar disorder, different clinical manifestations of episodes, and psychiatric comorbidities demand combined drug treatment strategies. Polypharmacy is reported in more than 40 % of bipolar in- and out patients. The aim of this paper is to evaluate the incidence of combined mood stabilizer prescriptions and to delineate preclinical and clinical rationales for these treatment options. Over the last decade frequency of combination therapies with 2 or more anticonvulsants increased from 4.5 to more than 12 %. On the background of the dynamic complexity and being aware of potential side effects of such therapy para-

digms, the authors provide a rationale for a thoughtful anticonvulsant combination therapy, considering the pre-clinical findings from epilepsy research, and clinical trials in bipolar disorder.

Einleitung

Psychopharmakologische Kombinationstherapien nehmen in der Psychiatrie im Allgemeinen zu [24]. Im Vergleich zu den 70er Jahren stieg in den 90ern die Verschreibungshäufigkeit dreier oder mehrerer psychotroper Substanzen bei stationären Patienten von 27,5 % auf 49,7 %. Die Inzidenz der Monotherapien hingegen fiel von 47,8 % auf 19,6 % [68]. Als Hauptgründe werden die differenzierten diagnostischen Prozesse mit dem Erkennen und Behandeln von Komorbiditäten, Augmentationsstrategien sowie die Zunahme des Schweregrades und der Therapieresistenz der psychiatrischen Störungen angegeben; weitere Ursachen für die Polypharmazie sind die Vielzahl und die Bewerbung neuer und alter Medikamente, die Reduktion der Bettenzahl und die forcierte Aufenthaltsdauerverkürzung [52,53].

Obwohl bei bipolar erkrankten Patienten eine klar umschriebene monotherapeutische (Stimmungsstabilisator, SST) bzw. abhängig vom

Schweregrad und Auslenkung dualtherapeutische (SST plus Antidepressivum oder Antipsychotikum) Verschreibungen empfohlen werden [56], ist die Polypharmazie bei diesen Patienten weitverbreitet. Die Gründe dafür sind Therapieresistenz, die Chronifizierung, der hohe Grad an psychiatrischer und somatischer Komorbidität [37]. Die Zahl wird auch steigen, da im Sinne der negativen Prädiktoren die Störung zunehmend jüngere Patienten trifft, die Patienten längere depressiven Phasen haben, und eine höhere Inzidenz an „rapid cycling“ zu beobachten ist [13].

Schon jetzt erhalten im ambulanten Bereich mehr als 3/4 der Patienten 3 oder mehr verschiedene psychotrope Substanzen [47]. Nach Lim und Mitarbeiter wird nur jeder 5. (21.2 %) bipolare erkrankte Patient monotherapeutisch, ein Drittel (33,6 %) mit zwei und der überwiegende Teil (42,5 %) polypharmazeutisch (≥ 3 verschiedene Psychopharmaka) behandelt [30]. Die Kombinationen von SST mit Antidepressiva und Antipsychotika sind die häufigsten.

Auch wenn es nur eine limitierte externe Evidenz für die medikamentöse Kombinationstherapien [71] gibt, werden diese von den Meinungsbildner und Entscheidungsträger aller psychiatrischen Gesellschaften in ihre Richtlinien mitaufgenommen [2, 18, 20, 21, 22, 26, 36, 55]. Von besonderem Interesse ist dabei die weitverbreitete Empfehlung Lithium mit einem oder mehrerer Antikonvulsiva (AK) als SST in der akuten wie auch in der Erhaltungsphase zu kombinieren [4, 14]. Zu beachten ist aber auch die Tatsache, dass die Richtlinien zwischen Nordamerika und Europa ebenfalls divergieren. So z.B. in der Langzeitbehandlung der bipolaren Störungen. Diese basieren allerdings nicht nur auf verschiedenen Wahrnehmungen des Berufsbildes und unterschiedliche kulturelle Hintergründe; sie resultieren auch aus noch ungeklärten Forschungsfragen und fehlender wissenschaftlicher Evidenz [65].

Auch wenn noch viele Fragen bzgl der Antikonvulsiva offen sind, ergibt sich bei der hohen Rezidivhäufigkeit, der Chronifizierung, den Schweregrad, der Zyklusinzidenz, den Komorbiditäten mit Lebenszeitprävalenzen von über 50 % an Panik- und Angststörungen sowie an Suchterkrankungen, und der hohen Inzidenz an Therapieresistenz [46, 48] geradezu die pragmatische Notwendigkeit von spezifischen Augmentationsstrategien; generell bieten sie den Vorteil Teilremission(en) beizubehalten, Verzögerungen durch Absetzen der bestehenden Therapie und Einschleichen des neuen Medikamentes zu vermeiden, und den positiven potentiellen Synergismus zweier Substanzen im Sinne des additiven respektive komplementären Wirkmechanismus zu nützen.

Allerdings werden auch „sinnlose“ Kombinationstherapien (überbehandelt!) verschrieben wie auch aus der Epileptologie bekannt ist. So werden die Monotherapien nicht optimal ausgenutzt, so z.B. mit Therapeutic Drug Monitoring (TDM) und ev. mit Pharmakogenetik unterstützt, die Interaktionsphänomenologie zu wenig beachtet, die Diagnosen nicht überdacht, und die Komorbiditäten nicht erkannt [44]. Auch Lim et al. [30] weisen darauf hin, dass die meisten bipolaren Pat. bei ihrer Entlassung Medikamente verschrieben bekommen haben, die gar nicht den allgemeinen Empfehlungen und Behandlungsrichtlinien entsprechen.

Demgegenüber steht die Substitutionsstrategie, die den negativen Auswirkungen von medikamentösen Synergismen Rechnung tragen würde, indem pharmakokinetische und -dynamische Interaktionen vermieden werden, eine einfaches Medikamenten-Regime gewähren und geringere Kosten verursachen würden. Letztere Vorgehensweise steht jedenfalls in der Behandlung von bipolaren Störungen deutlich im Hintergrund [17, 38].

Die folgende Arbeit konzentriert sich im wesentlichen auf 2 Fragen:

1. Wie häufig sind die Kombinationstherapien von AK im klinischen Alltag?
2. Was spricht für eine Kombinationsbehandlung von AK?
 - a) Welche vorklinische Daten gibt es? b) Wie ist die klinische Datenlage?

Methoden

Hierzu wurde Literatur verwendet, die mittels PubMed im Internet bei den Stichworten, mood stabilizer, Antikonvulsiva, bipolare affektive Störungen gefunden wurden. Querreferenzen sowie Informationen von Kongressen und Psychiatrischen Lehrbüchern, ergänzen den Text.

Aus der Datenbank der Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) [19] wurden die Verschreibungshäufigkeit und -art von 2 oder mehreren SST inklusive Lithium bei bipolaren Patienten aus den Jahren 1994-1999 und den Jahren 2000-2004 entnommen und verglichen; angeschlossen an diese Datenbank sind 35 deutschsprachige Kliniken, die regelmäßig an 2 Stichtagen pro Jahr an einer standardisierten Umfrage teilnehmen.

An zwei Stichtagen wurde für den regionalen stationären Bereich im LKH Rankweil (Abteilung für Akut Psychiatrie in Vorarlberg (A) mit 101 Betten und einem Einzugsgebiet von ~360.000) die Verschreibungshäufigkeit und -Art von 2 oder mehreren AK als SST bei bipolaren Patienten untersucht.

Zudem wurden bei 8 niedergelassenen psychiatrischen Fachärzten im selben Bundesland die Verschreibungshäufigkeit und -art von 2 oder mehreren SST bei bipolaren Patienten bezogen auf die Gesamtpatienten im Zeitrahmens eines Stich-Monats telefonisch und post-elektronisch erhoben.

Ergebnisse

Wie häufig sind die Kombinations-therapien von AK im klinischen Alltag?

Nach Lim et al., obwohl nicht eigens erwähnt und aufgeschlüsselt, kommen Kombinationsverschreibungen von mindestens 2 antikonvulsiven SST bei 1471 stationären bipolar erkrankten Patienten in 145 Fällen (9,8 %) vor [30].

Lt. Datenbank der Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) erhielten 4.135 Patienten (22,1 %) von insgesamt 18.740 zumindest einen SST zwischen 1994 – 1999; im Vergleich dazu waren es 8.099/29.647 Patienten (27,3 %) in den Jahren 2000 – 2004. Bezogen auf die 976 bipolaren Pat. in den ersten 5 Vergleichsjahren waren es 716 (73,4 %), und von den 1.490 erfassten bipolaren Pat in den zweiten Vergleichsjahren 1.168 (78,4 %).

Hier zeigt sich ganz deutlich, dass die Verschreibung von SST in Mono- wie auch in Kombinationstherapie bedeutend mehr bei anderen psychiatrischen Erkrankungen als der bipolaren Störung verschrieben werden. Weiterhin fällt auf, dass in beiden Vergleichsjahren mehr als 20 % der bipolaren Pat. keinen SST verschrieben bekommen haben. 128/716 (17,9 %) bipolar erkrankten Patienten erhielten in den Jahren 1994 – 1999 eine Kombinationstherapie mit SST: 14,3 % erhielten Lithium mit einem AK, 4,1 % zwei AK, und 0,4 % Lithium mit zwei AK. In den Jahren 2000 – 2004 waren es 276/1168 (23,6 %), davon 15,3 % Lithium mit einem AK, 10,3 % zwei AK, und 2,0 % Lithium mit zwei AK. Die Verschreibung von zwei AK verdreifachte sich. Während in den ersten Vergleichsjahren vorwiegend Carbamazepin (CBZ) mit Lithium (N=64; 8,9 %) oder Valproat (VPA) (N=17; 2,4 %) kombiniert wurden, wurde in den Jahren 2000 – 2004 mehr VPA mit Lithium (N=102; 8,7 %) oder Lamotrigin (LTG) (N=34; 2,9 %) verschrieben. Neu in den Jahren 2000 –

2004 ist die Verschreibung von Oxcarbazepin (OXZ) in Kombination mit VPA oder mit LTG insgesamt in knapp 1 % aller bipolaren Patienten (N= 11).

An zwei Stichtagen (Dezember 2004; Juni 2005) waren im Landeskrankenhaus-Rankweil 13 von 222 hospitalisierten Patienten (5,8 %) als bipolar diagnostiziert; 5 davon (38,5 %) hatten eine Kombinationstherapie mit LTG und VPA. Erwähnenswert ist dass 4 Patienten im akuten Stadium der Erkrankung noch mit keinem SST therapiert wurden.

In 8 Facharztpraxen der selben Region wurden während eines Stichmonats (Februar 2005) 2130 Patienten behandelt, davon waren 3,1 % (66/2130) bipolar erkrankt; bei 10,6 % (7/66) wurde eine Kombinationstherapie von mindestens zwei AK verschrieben, LTG und VPA (N=6) und CBZ und VPA (N=1).

Was spricht für eine Kombinationsbehandlung von AK?

Welche vorklinische Daten gibt es?

Nach Amann und Grunze zeigen Epilepsie und bipolare Störungen gewisse Gemeinsamkeiten, wie der episodische Krankheitsverlauf, möglicherweise ähnliche zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen und die Wirksamkeit bestimmter Antikonvulsiva [1]. Als Epilepsiemodell gilt das Kindling Phänomen vorwiegend in den Amygdala, welche eine Schlüsselrolle in der Entsehung spontaner epileptischer Aktivitäten haben. Wiederholte unterschwellige Reize lösen Anfälle aus bis sie sich spontan manifestieren. In einem vorsichtigen Analogieschluss mit der bipolaren Störung könnte das Kindling Phänomen dem rezidivierenden Charakter der Störung zugrunde liegen, nachdem vorerst Lebensereignisse affektive Episoden auslösen, aber schlussendlich Patienten ohne Stressoren Rückfälle erleben. Antikonvulsiva nehmen verschiedenen

Einfluss auf die Entstehung, die Autonomie und die Spontaneität von Kindling Prozessen [47, 49]. Tab. 1 beschreibt die verschiedenen Wirkmechanismen auf Ionen-Kanäle, Neurotransmitter, Rezeptoren, intrazelluläre Abläufe auf second messenger wie auch auf genetischer Ebene, auf die Modulation der Neuroplastizität und Kindling Prozessen. Diese Informationen ergänzen differenziert und aktuell die Überblicksarbeit von Tamayo et al. 2004 [62], welche Einblicke in die intrazellulären Einflüsse von Lithium, AK und Olanzapin in der Behandlung bipolarer Störungen gibt.

Wie aus der Epilepsieforschung und dem neurologischen klinischen Alltag bekannt ist, gibt es Rationale zur Kombinationsbehandlung mit AK. Zum einen gibt es primäre Therapieresistenzen sowie Toleranzentwicklungen, zum anderen führen Absetzversuche zu massiven zum Teil sogar zu anhaltenden Krampfschwellensenkungen [12]. Von besonderem Interesse sind Versuchsanordnungen von medikamentöser Toleranzentwicklungen; so zeigt LTG im Amygdala Kindling Modell einen raschen Wirkverlust, der in Kombination mit Gabapentin deutlich verzögert werden kann [72]. Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb im selben Modell das Phänomen der unidirektionalen Resistenz, wonach ein adaptativer Prozess unter Levetiracetam (LEV) auch eine Resistenz auf CBZ mit sich bringt; wo hingegen die Resistenzentwicklung auf CBZ den antikonvulsiven Effekt von LEV nicht abschwächt [73].

Epilepsiemodelle geben auch deutliche Hinweise darauf, wie erst bestimmte Kombinationen antikonvulsiv wirksam sind; so wirkt Topirammat (TOP) per se nicht im Chemoconvulsionsstest, sehr wohl aber verstärkt es die Wirkung u.a. von Phenobarbital, VPA und Tiagabine und macht Clobazam, LTG and LEV erst antikonvulsiv wirksam [58]. Möglicherweise ist mit diesem Ergebnis die fragliche psychoaktive Wirkung von

	EKT	VPA	CBZ	LTG	Li ⁺
K ⁺ Permeabilität	+/+	+			-
Na ⁺ Permeabilität	+/-	-	-	-	-
Cav ⁺⁺ Permeabilität			-		
N-type calcium channel antagonist	~				~
GABA-Aktivierung	+		-		
Katabole GABA Enzyme		-	-	?	
Glutamat	+/+	-			-
Dopamin	+/+	+ (PFC)	+ (PFC)		
NPY	+				+
CCKmRNA	-				-
Adenosin R 2	-				~
Adenosin R 1	+				~
LTD of EPSPs	-				-
Neostriatal neurons					
Sigma 1receptor	-				~
Myoinositol/PKC	~	-/-	/-	(+/-)	/-
BDNF, TrkB	+				+/-
BDNF mRNA	+				-
GSK-3β		-		-	-(Mg ⁺⁺)
Neurogenese	+	+			+
Arborisierung	+	+	+		+
Antiapoptose		+		+	+
Apoptotische Degeneration§		+			

+ Aktivierung; - Hemmung; ~ untersucht, kein Einfluß; long-term depression (LTD) of synaptic excitatory afferents to striatal medium spiny neurons, PCK = Phosphokinase; TrkB= tyrosin Kinase Aktivität, die Abkürzung von troponin/rezeptorkinase; GSK-3 = Glykogen Synthase Kinase; PFC = präfrontaler Kortex

Literatur:

1. Bittigau P., Sifringer M., Genz K., Reith E., Pospischil D., Govindarajulu S., Dzielko M., Pesditschek S., Mai I., Dikranian K., Olney J.W., Ikonomidou C.: Anti-epileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Proc Natl Acad Sci 99, 15089-91504 (2002).
2. Bolwig T.G., Woldbye D.P., Mikkelsen J.D.: Electroconvulsive therapy as an anticonvulsant: a possible role of neuropeptide Y (NPY). J ECT 15, 93-101 (1999).
3. De Murtas M., Tatarelli R., Girardi P., Vicini S.: Repeated electroconvulsive stimulation impairs long-term depression in the neostriatum. Biol Psychiatry 55, 472-6 (2004).
4. Goyagi T., Goto S., Bhardwaj A., Dawson V.L., Hurn P.D., Kirsch J.R.: Neuroprotective effect of sigma(1)-receptor ligand 4-phenyl-1-(4-phenylbutyl) piperidine (PPBP) is linked to reduced neuronal nitric oxide production. Stroke 32, 1613-20 (2001).
5. Grunze H., von Wegerer J., Greene R.W., Walden J.: Modulation of calcium and potassium currents by lamotrigine. Neuropsychobiology 38, 131-8 (1998).
6. Hayashi T., Su T.P.: Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. CNS Drugs 18, 269-84 (2004).
7. Jacobsen J.P., Mork A.: The effect of escitalopram, desipramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels. Brain Res 1024, 183-92 (2004).
8. McGarvey K.A., Zis A.P., Brown E.E., Nomikos G.G., Fibiger H.C.: ECS-induced dopamine release: effects of electrode placement, anticonvulsant treatment, and stimulus intensity. Biol Psychiatry 34, 152-7 (1993).
9. Newman M., Zohar J., Kalian M., Belmaker R.H.: The effects of chronic lithium and ECT on A1 and A2 adenosine receptor systems in rat brain. Brain Res 291, 188-92 (1984).
10. Nowak G.: Chronic electroconvulsive shock but not lithium reduces density of (+)[3H]pentazocine binding sites in rat hippocampus. Pol J Pharmacol 48, 287-9 (1996).
11. Patishi Y., Agam G., Tardov M., Kofman O., Belmaker R.H.: Lack of effect of ECS on rat brain inositol monophosphatase activity and inositol levels and of i.c.v. inositol on ictal and post-ictal length. J Psychiatr Res 30, 39-43 (1996).
12. Silverstone P.H., Grahame-Smith D.G.: Effects of chronic lithium, amitriptyline, and electroconvulsive shock, on calcium channel binding in a rat brain homogenate. Psychopharmacology 105, 132-3 (1991).
13. Xie X., Hagan R.M.: Cellular and molecular actions of lamotrigine: Possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. Neuropsychobiology 38, 119-3 (1998).
14. Zachrisson O., Mathe A.A., Lindfors N.: Effects of chronic lithium and electroconvulsive stimuli on cholecystokinin mRNA expression in the rat brain. Brain Res Mol Brain Res 43, 347-50 (1996).

Tabelle 1: Wirkmechanismen der zugelassenen SST

TOP bei bipolaren Störungen v.a. als SST in Monotherapie besser zu verstehen [11]. Allerdings sollten die tierexperimentellen Untersuchungen von Luszczki et al. 2005 bedacht werden, die der Kombinationsbehand-

lung mit Fixdosierungen von LEV (150mg/kg) mit CBZ oder TOP bei stabilen Konzentrationen im Gehirn auf pharmakodynamischer Ebene eine Neurotoxizität nachweisen konnten. Kombinationen von LEV mit

VPA, LTG und OXZ haben keinen Einfluss auf die motorische Koordinationsfähigkeit der Tiere [34].

Neben dem Erforschen von spezifischen AK Kombinationen sind Untersuchungen zu wirksamen und

sicheren Dosierungsverhältnisse entscheidend. So hat die Kombination von CBZ mit VPA hat eine gute antikonvulsive Potenz, wobei Dosierungsverhältnisse von 1:1,5 ohne Wirkverlust und mit erhöhter Sicherheit einhergehen (61). Das entspricht bei der ED₅₀ für CBZ von 7,5 mg/kg dem 1,5 fachen der ED₅₀ (100 mg/kg) für VPA [1: (1,5 x 100/7,5)= 1:20].

Isobolographische Analysen von Luszczki et al. 2003 konnte zeigen, dass das Dosierungsverhältnis 1:1 von LTG mit VPA oder TOP den höchsten „benefit index“ erreichen (Index aus Unterdrückung des durch maximalen Elektroschock (MES) ausgelösten Anfall und dem Chimney test, als Maß für Neurotoxizität); Auch hier bezieht sich das fixe Dosierungsverhältnisse auf die jeweilige ED₅₀ und TD₅₀; (für LTG 4,4 mg/kg respektive 28,7 mg/kg, für VPA 236,1 respektive 392,9 mg/kg und für TOP 31,4 und 588,9mg/kg). Hingegen wirkte sich die Kombination von LTG mit CBZ auf den MES Test antagonistisch und auf den motorischen Test synergistisch aus [32]. Dasselbe wurde auch in der Kombination OXZ (ED₅₀ 10,6mg/kg und TD₅₀ 67,5 mg/kg) und LTG im Verhältnis 1:1 beobachtet, während Dosierungsveränderungen von 1:3 oder 3:1 zwar antikonvulsive Eigenschaften hatten, aber neurotoxisch waren [33].

Wie ist die klinische Datenlage?

Allgemein anerkannt ist, dass nicht die Substanzklasse der AK per se sondern nur bestimmte AK spezifisch und selektiv psychoaktiv wirksam sind [50,54]. Tab. 2 gibt eine aktuelle Übersicht der dzt am besten untersuchten und klinisch wirksamen Antikonvulsiva im direkten Vergleich zu Lithium und EKT wieder.

Nur 2 kontrollierte klinische Studien befassen sich mit der Kombinationstherapie von zwei Antikonvulsiva [10,42]; weitere 7 add-on Untersuchungen mit einem offenem Studiendesign konnten gefunden werden, wo z.T. Kombinationen auch von zwei

Antikonvulsiva erwähnt werden; 8 Berichte betreffen das Topiramamat, jeweils einer das Tiagabine (s. Übersicht 11) und das Levetiracetam (LEV) [49], worauf auch noch näher eingegangen wird. Um ein Gesamtbild zu skizzieren werden im folgenden auch die 18 Studien zu Lithium in der Kombination mit CBZ (N=15) oder VPA (N=3) zusammengefasst erwähnt. Keine systematischen Untersuchung zu Lithium in Kombination mit Lamotrigine, obwohl vom Wirkungsprofil der einzelnen geradezu zwingend abzuleitend, wurden bis Ende Dezember 2005 veröffentlicht. Die Darstellung der Studien erfolgt in den jeweiligem phasenabhängigen Indikationsbereich.

Erhaltungstherapie

In der Untersuchung von Denicoff, beschreiben die Autoren die prophylaktische Wirksamkeit der Monotherapie von Lithium und CBZ sowie deren Kombination. Insgesamt wurden 52 ambulante Patienten mit einer bipolaren Störung (33 BP I und 19 BP II) rekrutiert; 60,8 % (N=31) der Patienten waren rapid cycler, knapp mehr als die Hälfte (N=27) hatte auch eine positive Anamnese für psychotische Symptomatik. Dabei wurden in einer Doppelblindanordnung die Pat. randomisiert im ersten Jahr einer Lithium- respektive CBZ Monotherapie, im zweiten Jahr der jeweilig andere monotherapeutische Schiene und im dritten Jahr der Kombinationstherapie zugeteilt. Die Pat. wurden mindestens einmal pro Monat psychopathologisch geratet (Beck Depression Inventory, die modifizierte Spielberger State Trait Anxiety Inventory, die Hamilton Rating Scale for Depression, die Young Mania Rating Scale sowie die Raskin Severity of Depression and Mania Scale); ebenso wurden die Blutspiegel bestimmt. Als therapieresistent galten Patienten, die trotz adjuvanter Medikation unter Lithium oder CBZ über 4 Monate keine Stabilität erreichen konnten. Erlaubt waren

Antidepressiva (1. Wahl Nortriptylin und 2. Wahl Fluoxetin) sowie Antipsychotika bei psychotischer Symptomatik (Haloperidol oder Perphenazin) – ansonsten bei hypomanischer Symptomatik bzw. Schlaflosigkeit Clonazepam oder Thioridazin. In allen drei Behandlungsarmen wurden zumindest in 73% der Fälle eine Zusatzmedikationen verordnet; Antipsychotika respektive Benzodiazepine wurden dabei über die Gruppen gleichmäßig verschrieben (54,9-62,9 %). Hingegen zeigt sich in der Lithiumgruppe ein Mehrverschreibung von Antidepressiva mit 45,2 % (19/42), im Vergleich zu der CBZ-Gruppe mit 37,1 %, (13/35) und zur Kombinationsgruppe mit 31 % (9/29). Erwähnenswert sind die prozentuellen Mediane der Verschreibungsdauer der Komedikation. Antidepressiva wurden in der Lithiumgruppe 45,4 %, in der CBZ-gruppe 26,6 % und in der Kombinationsgruppe 16,3 % der Zeit verschrieben. Neuroleptika und Benzodiazepine wurden mit Lithium 12,5 %, mit CBZ 20,6 % und mit Lithium und CBZ 7,8 % der Zeit kombiniert. Die mittleren Serumkonzentrationen für Lithium betragen 0,84 mmol/l und für CBZ mit 7,7 µg/ml in Monotherapie respektive 0,84 mmol/l und 7,69 µg/ml in der Kombinationsphase.

Im Endeffekt erhielten 42 Patienten Lithium, 35 CBZ und 29 die Kombination. In der Lithiumgruppe sprachen 33,3 % (N=14), in der CBZ Gruppe 31,4 % (N=11) und in der Kombinationsgruppe 55,2% (N=16) der Patienten an. Weiters beschreiben die Autoren, dass Lithium und die Kombinationstherapie bzgl. der Rezidivprophylaxe und der Suppression des Schweregrades von Manien besser abschnitten als die Monotherapie mit CBZ. Zudem zeigte sich, dass Patienten mit rapid cycling unter Lithium in 28 %, unter CBZ in 19 % und in der Kombinationsbehandlung in 56,3 % remittierten. Besonders erwähnenswert, weil von prädiaktivem Charakter ist die Nichtbeeinflussung des Angstniveaus. Die Abbruchrate wegen mangelnder Wirksamkeit

	Antimanisch	Antidepressiv	AD	Prophylaxe	AM	Anxiolyse	Antisuiizidal
Li	++ a	+/- b	++ c/d	<	++ c/d	n.u.	+ dl
VPA	++ e	-/+ f	+ g	<	+ e	n.u.	- e
CBZ	++ h	+/- k	+ l		+ l	n.u.	- l
LTG	- u	+/- o	++ p	>	++ p	n.u.	+/- o
GBP/PGB	- t/u	- t/u	-		-	+(+) v	n.u.
EKT	++	++ x	++		+	n.u.	+

- nicht wirksam; +/- minimal; +/- moderat; + gut; ++ robust; n.u. nicht untersucht

Literatur:

- a Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C., et al.: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 271, 918-924 (1994).
 Freeman T.W., Clothier J.L., Pazzaglia P., Lesem M.D., Swann A.C.: A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 149, 108-111 (1992).
 Poolsup N., Li Wan Po A., de Oliveira I.R.: Systematic overview of lithium treatment in acute mania. *J Clin Pharm Ther* 25, 139-156 (2000).
- b Adli M., Bschor T., Canata B., et al.: Lithium in der Behandlung der akuten Depression. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66, 435-441 (1998).
 Donnelly E.F., Goodwin F.K., Waldman I.N. et al.: Prediction of antidepressant response to lithium. *Am J Psychiatry* 135, 552-556 (1978).
 Fieve R.R., Platman S.R., Plutchik R.R.: The use of lithium in affective disorders. I. acute endogenous depression. *Am J Psychiatry* 125, 79-83 (1968).
 Goodwin F.K., Murphy D.L., Bunney W.E.: Lithium carbonate treatment in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 21, 486-496 (1969).
 Greenspan K., Schildkraut J.J., Gordon E.K. et al.: Catecholamine metabolism in affective disorders. III. *Journal of Psychiatric Research* 7, 171-182 (1970).
 Mendels J.: Lithium in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 4, 373 378 (1976).
 Souza F.G., Goodwin G.M.: Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 158, 666-675 (1991).
 Stokes P.E., Stoll P.M., Shamoian C.A. et al.: Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1, 1319-1325 (1971).
- c/d Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G., et al.: Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60, 392-400 (2003).
 Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G., et al.: Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 1013-24 (2003).
 Cookson J.: Lithium: balancing risks and benefits. *Br J Psychiatry* 171, 120 124 (1997).
 Moncrieff J.: Lithium revisited: a re-examination of the placebo-controlled trials of lithium prophylaxis in manic-depressive disorder. *Br J Psychiatry* 167, 569-573 (1995).
- dl Bowden C.L.: The ability of lithium and other mood stabilizers to decrease suicide risk and prevent relapse. *Curr Psychiatry Rep* 2, 490-494 (2000).
 Dunner DL.: Correlates of suicidal behavior and lithium treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 65, 5-10 (2004).
 Müller-Oerlinghausen B., Berghofer A., Bauer M.: Bipolar disorder. *Lancet* 359, 241-247 (2002).
- e Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C., et al.: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 271, 918-924 (1994).
 Emilien G., Maloteaux J.M., Seghers A., Charles G.: Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 6, 245-252 (1996).
 Freeman T.W., Clothier J.L., Pazzaglia P., et al.: A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 149, 108-111 (1992).
 Macritchie K., Geddes J.R., Scott J., et al.: Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* CD004052 (2003).
 Tohen M., Baker R.W., Altshuler L.L., et al.: Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 159, 1011-1017 (2002).
 Goodwin F.K., Fireman B., Simon G.E. et al.: Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 290, 1467-1473 (2003).
- f Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al.: A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry* 57, 481-489 (2000).
 Davis L.L., Kabel D., Patel D., Choate A.D., Foslien-Nash C., Gurguis G.N., Kramer G.L., Petty F.: Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 32, 647-652 (1996).
- g Gyulai L., Bowden C.L., McElroy S.L., et al.: Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacol* 28, 1374-1382 (2003).
- h Weisler R.H., Kalali A.H., Ketter T.A.: SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 65, 478-84 (2004).
 Vasudev K., Goswami U., Kohli K.: Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacol* 150, 15-23 (2000).
- k Post R.M., Uhde T.W., Roy-Byrne P. et al.: Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 143, 29-34 (1986).
 Kramlinger K.G., Post R.M.: The addition of lithium to carbamazepine. *Arch Gen Psychiatry* 46, 794-800 (1989).
 Post R.M., Ketter T.A., Denicoff K. et al.: The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacol* 128, 115-129 (1996).
- l Dardennes R., Even C., Bange F., Heim A.: Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 166, 378-381 (1995).
 Greil W., Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N., et al.: Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders-a randomised study. *J Affect Disord* 43, 151-161 (1997).

- Hartong E.G., Moleman P., Hoogduin C.A., et al.: LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 64, 144-151 (2003).
- Thies-Flechtner K., Müller-Oerlinghausen B., Seibert W., et al.: Effect of prophylactic treatment on suicide risk patients with major affective disorders. Data from randomised prospective trial. *Pharmacopsychiatry* 29, 103-107 (1996).
- o Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S., et al.: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60, 79-88 (1999). Born C., Dittmann S., Post R.M., Grunze H.: Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality. *Arch Suicide Res* 9, 301-306 (2005).
- p Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G., et al.: Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60, 392-400 (2003).
- Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G., et al.: Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 1013-1024 (2003).
- Goodwin G.M., Bowden C.L., Calabrese J.R., et al.: A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 65, 432-441 (2004).
- t Pande A.C., Crockatt J.G., Janney C.A., et al.: Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord* 2, 249-255 (2000).
- u Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A., et al.: A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 20, 607-614 (2000).
- v Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:467-471.
- Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, Greist JH, Sutherland SM. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:341-348.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Antikonvulsiva als SST im Vergleich zu EKT und Lithium

betrug 31 % (13/42) in der Lithium-Gruppe, 37,1 % (13/35) in der CBZ-Gruppe und 24,1 % (7/29) in der Kombinationsgruppe. Noncompliant Pat. gab es nur einen in der Lithium-Gruppe und nur einen in der Kombinationsgruppe. In der CBZ-Gruppe gab es keinen noncomplianten Pat, aber mit 21,7 % (7/32) eine relativ hohe Anzahl an Nebenwirkungsraten. Im Gegensatz dazu waren es in der Lithiumgruppe nur 4 % (2/42) und kein einziger Pat. in der Kombinationsgruppe, zumindest in der ersten Phase. Angesichts dieser Ergebnisse meinen Denicoff und Mitarbeiter, dass weitere und neue Behandlungsstrategien für bipolar erkrankte Pat. absolut erforderlich seien. [9] Unter der Federführung desselben Hauptautors Denicoff wurden aus dieser Studie weitere 17 Pat., welche auf die Kombination von Lithium und CBZ nicht ansprachen in eine neue Studie aufgenommen. Dabei wurden diese für ein Jahr mit Valproat und Lithium behandelt. Es zeigte sich, dass 59 % (10/17) auf diese Kombinationstherapie ansprachen. Die verbliebenen 7 Patienten erhielten dann im folgenden Jahr eine Tripelkombination aus Lithium, VPA und CBZ. 43 % (3/7) verbesserten sich, wobei nur ein Patient eine Remission zeigte. Erwähnenswert ist hier, dass die Patienten zwar wussten,

dass sie VPA verschrieben bekommen haben, aber nicht wussten, ob sie einen zusätzlichen Stimmungsstabilisator erhielten. Ebenfalls wurde eine Co-Medikation wie in der vorhergehenden beschriebenen Studie erlaubt. Abschließend unterstreichen die Autoren, den Wirksamkeitsverlust im 2. und 3. Behandlungsjahr; eine detaillierte Beschreibung fehlt [10].

Die Arbeit von Solomon und Mitarbeitern aus dem Jahre 97 wies auf eine mögliche gute prophylaktische Wirksamkeit der Kombination von Lithium plus VPA hin. 12 Pat., die eine depressive oder manische Episode in Rahmen einer BP I Störung hatten und in der akut Phase mit Lithium stabilisiert werden konnten, wurden in einem Single-Blind-Design entweder mit Lithium und VPA (N=5) oder mit Lithium plus Placebo (N=7) behandelt und über ein Jahr mindestens jede zweite Woche beurteilt. Die Lithiumspiegel betrugen 0,8 – 1,2 mE/l, Valproat Spiegel zwischen 50 und 125 µg/ml. Die Pat. mit der additiven Medikation zeigten zwar deutlich geringere Rezidive, wiesen aber zumindest eine mittelgradige bis schwere Nebenwirkung (gastrointestinale Störungen, Tremor, kognitive Nebenwirkungen, Alopezie) über 4 Wochen und mehr auf [60].

Baethge und Mitarbeiter publizierten 2005 eine post hoc Analyse

und eine Übersichtsarbeit zur Kombinationsbehandlung von Lithium mit CBZ in der Langzeittherapie von bipolaren Patienten. In ihrer eigenen Analyse mit 46 Patienten, die entweder auf CBZ oder Lithium eingestellt waren und eine Kombination dieser SST erhielten, ergab, dass

1. der Zeitfaktor sich bis zum Rezidiv um ein 2-faches verlängerte,
2. die Pat. um 55,9 % weniger Tage im Krankenhaus waren und
3. die Hospitalisierung insgesamt um 36,1 % abnahm.

Die Nebenwirkungen nahmen um das 2,5-fache zu, die Verschreibung weiterer Psychopharmaka um 21,9 %; dabei wurden besonders Benzodiazepine und Antidepressiva vermehrt verschrieben, während die Verordnung von Antipsychotika abnahm.

Insgesamt konnte Baethge 14 weitere Untersuchungen mit insgesamt 205 Patienten zum Thema Kombinationstherapie Lithium mit CBZ in der Erhaltungsphase finden. Diese Patienten wurden über durchschnittlich 3,1 Jahre beobachtet. Die meisten der Patienten gehörten dem bipolaren Spektrum an und waren sogenannte Lithium-non-responder; 64 % (132/205) wurden als verbessert beschrieben. Nur eine der 15 Arbeiten hatte medikamentenfreie Patienten, 14 von 15 waren offene Studien und

wenn überhaupt erwähnt, kam es zu über 33 % der Fälle zu einem drop-out. Deutliche Einschränkungen zeigen diese Studien durch ihre kleinen Fallzahlen, die relativ kurze Beobachtungszeit und die verschiedenen Serumkonzentrationen der einzelnen Substanzen. Die längste und systematische Untersuchung dauerte 12 Monate (s.o. 9)

Erwähnenswert ist, dass die Kombinationsbehandlung von Lithium und CBZ seit den Jahren 1980 [25] propagiert wird, die Evidenz aber dafür weiterhin aus unkontrollierten Studien sowie Fallberichten und -serien stammt, die überwiegend therapieresistente Patienten beschreiben.

Akute Episode

Gegenwärtig manische Störung

Von einer weiteren add-on, allerdings placebokontrollierten Untersuchung berichten Pande und Mitarbeiter. In dieser Studie wurden 114 ambulante Pat im manischen, gemischten oder hypomanischen Zustand im Rahmen einer BP I Störung aufgenommen. Die Patienten hatten eine Lithium respektive VPA Therapie oder eine Kombination beider. 55 Pat. wurden zusätzlich mit Gabapentin und 59 Pat. mit Placebo über 10 Wochen nach einer 2-wöchigen einfach geblindeten Placeboeinleitungsphase behandelt. Obwohl statistisch nicht signifikant zeigte die add-on Placebogruppe numerisch eine bessere Ansprechrate (47 % vs 37 %). Auch in der Young-Mania-Rating Skala hatte die Placebogruppe eine mediane Verbesserung um 9 Punkte, die Gabapentingruppe eine mediane Verbesserung um 6, ein Unterschied der mit einer statistischen Differenz von $p < 0,05$ angegeben wurde.

Pande et al. berichten von verschiedenen methodologischen Einschränkungen dieser Untersuchung, u.a. dass in der Placebogruppe bei 12 Patienten die Lithiumdosis angepasst wurde, was in der Gabapentingruppe

nur bei 4 Patienten erfolgte. In der letzteren Gruppe gabe es auch eine höhere Zahl an non complianten Patienten. Benommenheit und Schläfrigkeit waren die bedeutendsten Nebenwirkungen in der Gabapentingruppe [42].

Gegenwärtig depressive Störung

Young und Mitarbeiter untersuchten die Kombination Lithium mit VPA (N=16) im direkten Vergleich zu einem dieser SST mit dem Antidepressivum Paroxetin (N=11). 27 bipolar (I und II) depressive Patienten wurden in einem Doppelblinddesign einen dieser zwei Behandlungsarme für 6 Wochen zugewiesen wurde. Einschlusskriterien war ein Hamilton (HMDS 17) Gesamtscore von ≥ 16 . Erwähnenswert ist, dass alle Pat. im Vorfeld schon über 3 Monate stabil den einen oder anderen SST erhielten. Es wurden deutlich mehr Frauen (N=18) als Männer (N=9) eingeschlossen. 19 Patienten erhielten Lithium, 8 Patienten VPA; und 16 Patienten die Kombinationstherapie Lithium-VPA, von diesen beendeten 10 (62,5 %) die Studie (Hingegen wären es 100 % der Patienten mit einem SST und dem Antidepressivum; diese Patienten zeigten eine deutliche gleich gute Remissionsrate. Die relative hohe drop-out rate in der SST-Kombinationsgruppe zeichnete sich schon in der 3. Behandlungswoche ab: 2 Patienten zeigten eine Unverträglichkeit, 2 waren non-compliant, 1 Pat., hatte eine von den SST unabhängige medizinische Komplikation und 1 Patient erfuhr einen Mischzustand. Die Durchschnittsdosierungen waren für Paroxetin $36 \text{ mg/d} \pm 12$, für Lithium $1300 \text{ mg/d} \pm 200$ (Blutspiegel $0,9 \text{ mmol/l} \pm 0,2$) und für VPA $1200 \text{ mg/d} \pm 300$ (Blutspiegel mit $510 \text{ mg/l} \pm 150$). Da die Pat. zum Studieneinschluss schon Lithium respektive VPA einnahmen, können diese in ihrer eigenen Wirksamkeit nicht voneinander unterschieden werden. Die geringe Patientenzahl, der fehlende Placeboarm,

die kurze Beobachtungszeit (besonders auch im Hinblick auf mögliche Kippphänomene) und die heterogene Diagnostik limitieren die Aussagekraft [70].

Eine Reihe von neuen Antikonvulsiva erweitern möglicherweise die Behandlungsoptionen von bipolaren Störungen; so gibt es erste positive Ergebnisse v.a. aus offenen Studien zum Topiramamat als add-on Therapie [11, 29, 66, 67]. Stellvertretend soll auf das rezent in Österreich zugelassene Levetiracetam (LEV) etwas näher eingegangen werden.

LEV besitzt ein einzigartiges Wirkprofil, welches sich deutlich von den herkömmlichen, schon in der Psychiatrie etablierten Antikonvulsiva CBZ, VPA und LTG unterscheidet. So interagiert es nicht mit den üblichen Neurotransmitter und Rezeptoren, hat keine antikonvulsive Effizienz im Tiermodell des maximalen Elektroschocks bzw. im Chemoconvulsionsmodell mit Pentylenetetrazol. Zudem hat Levetiracetam einen anti-Kindlingmechanismus sowohl bei dem autonomen Kindlingmodell (wie auch CBZ und LTG), als auch durch Hemmung auf die Entstehung des Kindlingphänomens in Amygdala aber auch kortikalen Regionen, wie es auch für VPA und Barbiturate beschrieben wird. Darüberhinaus hat LEV keinen Bindungsort, dem ein endogener Liganden zuordenbar wäre und induziert eine Aktivitätszunahme der Chloridionenkanäle der GABA Rezeptoren (Hemmung der negativen Modulation dieses Chloridionenkanals durch Zink und β carboline).

Post und weitere 11 Mitarbeiter publizierten im Jahre 2005 eine Anwendungsbeobachtung mit LEV bei 34 therapieresistenten depressiven (N=13), manischen (N=7) und rapid cycler (N=14) bipolaren Patienten. Das Studiendesign war als add-on Behandlung zu Lithium (N=10), VPA (N=7), LTG (N=4), TOP (N=3), CBZ (N=1) sowie Gabapentin (N=1) und Zonisamid (N=1) konzipiert. Zusätzlich wurden Anti-

depressiva (N=24), atypische Antipsychotika (N=15), Benzodiazepine (N=10) und Schilddrüsenaugmentation (N=8) verschreiben. LEV wurde durchschnittlich mit 3,5 weiteren Psychopharmaka kombiniert.

Die mittlere Dosis betrug 2175 mg/d, wobei die Dosis bei 1/3 der Patienten wegen deutlicher Sedierung reduziert werden mußte. Die Zeitdauer der Untersuchung betrug 8 Wochen. 68,8% (11/16 inkl. 3 cycling) aus der Gruppe der depressiven und 56,5% (9/16 inkl. 9 cycling) aus der Gruppe der manischen Pat. zeigten entweder keine Verbesserung oder galten als drop outs. Insbesondere die initial schwer erkrankten depressiven Pat. sprachen nicht an, 4 manische Patienten verschlechterten sich. 31,2 % (5/16) der depressiven Patienten und 43,8 % (7/16) der manischen hingegen besserten sich deutlich. Die Limitierungen der Studie sind inhärent und werden deshalb auch nicht eigens diskutiert.

Erwähnenswert ist das Nebenwirkungsprofil aus der Epilepsieforschung. White et al beschrieben [69], dass es in 6,9 % (38/553) der Epilepsie Patienten unter LEV wegen psychopathologischer Auffälligkeiten zum Absetzen des Medikamentes kam: wegen einer depressiven Episode (N=16), zunehmender Reizbarkeit (N=14), wegen Aggressivität (N=5) und wegen psychotischer Dekompensation (N=3). Post erwähnt auch die Fallberichte von Braunig und Kruger, in denen LEV als add-on Behandlung bei rapid cyeler gut wirkte; die auch aus Tierexperimenten bekannte synergistische Wirkung von VPA mit LEV könnte so wie in der Post` Beobachtungsstudie von Relevanz sein. Die tatsächliche Wirksamkeit von LEV ev. auch im Bereich der Angststörung (Anlehnung an Gabapentin und Pregabalin) muß noch in systematischen und prospektiven Untersuchungen beurteilt werden [7,49].

Diskussion und Schlussfolgerung

In unseren Erhebungen wird über 1/4 (27 %) der bipolaren Patienten eine Kombination von SST verschrieben. Der Anteil der Patienten, welche mit Lithium in Kombination mit CBZ oder VPA behandelt werden, ist über die Jahre hinweg bei etwa 15 % konstant geblieben. Hingegen ist die Zahl der bipolaren ambulant und stationär Patienten, denen eine Kombination von SST mit zumindest zwei Antikonvulsiva verordnet wird, deutlich gestiegen von 4,5 auf 12,3 %; diese letzte Zahl stimmt mit der amerikanischen Literatur überein [30].

Die Empfehlung Lithium mit CBZ oder/und VPA zu kombinieren, fußt zumindest auf zahlreiche Fallbericht und einigen retrospektiven Untersuchungen (Evidenz Level C) und käme als 2. und 3. Wahl sowohl in der akuten manischen und depressiven Phasen sowie in der Erhaltungsphase in Frage. Für die Verschreibung von Lithium mit CBZ sind die Studiendaten etwas besser [3]. Zudem ist aus vorklinischen Untersuchungen bekannt, dass Lithium die neurotoxische Wirkungen des CBZ verhindert [39]. Dennoch hat im deutschsprachigen Raum die Verschreibung von Lithium mit VPA in den letzten Jahren zugenommen. Die CBZ Therapien nahmen proportional ab. Die Enzyminduktion des CYP 450 3A4 und die damit verbundenen klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen durch das CBZ in einer Behandlungsstrategie, die meist eine Polypharmazie erfordert, erklären wohl den Rückgang der CBZ Verschreibungen; weiterhin dürften auch die jahrzehntelange nur mit mäßigem Erfolg gekrönte Verschreibung und die häufige Resistenzentwicklung auf CBZ beigetragen haben. Eine Therapieresistenz, die allerdings in der Kombination mit VPA und Lithium, für mindestens 2 Jahre durchbrochen werden kann [10]. Unterstützt werden diese Ergebnisse auch aus der Epilepsiefor-

schung, wonach CBZ mit VPA in einem bestimmten Dosisverhältnis (1:1,5) additiv effizient ist und eine infraadditive Nebenwirkungsrate hat [61]. Auch zeigen Tierexperimente, wie LEV monotherapeutisch bei Resistenz auf CBZ wirksam ist, aber nicht umgekehrt [73]. Erwähnenswert ist die Arbeit von Luszczki [34], wonach LEV kombiniert mit CBZ oder TOP neurotoxisch wirkt, ähnlich toxisch wirkt CBZ oder OXC in Kombination mit LTG, so dass wegen der zweifelhaften additiven antikonvulsiven Potenz auch aus Sicherheitsgründen diese Kombinationstherapie des CBZ mit spezifischen AK vermieden werden sollte.

Eine Kombination zweier oder auch mehrerer Antikonvulsiva kommt grundsätzlich erst als 4. respektive 5. Wahl in Frage. Obwohl die Zahl der Antikonvulsiva Kombinationsverschreibungen bis 2004 zunahm, ist anzunehmen, dass eher mit forcierten Verschreibungen von atypischen Antipsychotika in Kombination mit Lithium oder VPA vorwiegend in der manischen Episode und in der Rezidivprophylaxe zu rechnen ist, wofür es auch eine umschriebene Evidenz gibt [23]. Nichtsdestotrotz unterstreicht gerade diese letzte Studie von Post und Mitarbeitern die klinische Realität der Polypharmazie. Aufgrund der Rezidivhäufigkeit, der Chronifizierung, des Schweregrades, der Zunahme des rapid cycling, der Auslenkungen (Manie, Depression, Mischzustand) der Episode, des Jüngerwerdens der Patienten, der Therapieresistenz und der Komorbidität v.a. mit Angst, Alkoholismus und Persönlichkeitsstörungen, der bipolaren Störung [5, 27, 28, 31, 35, 46, 48, 59] wären gezielte Kombinationstherapie geradezu eine klinische Notwendigkeit.

So leiden gut die Hälfte der bipolaren Patienten an einer Angststörung, die mit einem früherem Erkrankungsbeginn, geringeren Remissionsraten, weniger euthymen Intervallen, schlechteren Lebensqualität und deutlich reduzierter Arbeitsfähig-

keit assoziiert ist. Auch die Suizid-Wahrscheinlichkeit ist erhöht. Nach Simon et al. ist die Angststörung als autonomer neg. Faktor zu sehen (odds ratio=2,45, 95% CI=1,4-4,2), auch wenn in dieser Gruppe ein begleitender Substanzmißbrauch häufiger gefunden wurde [59]. Zudem beschreiben Denicoff et al. [9] wie die Kombination von CBZ und Lithium das Symptom Angst nicht supprimieren kann. Auch wenn Gabapentin als Additivum bei bipolaren Störungen nicht wirksam ist [42], ist es wie Pregabalin in der Behandlung bestimmter Angststörungen effizient [41,43,51]. Eine gezielte Verschreibung von Gabapentin oder Pregabalin in Kombination mit Lithium, LTG oder VPA könnte damit sogar die Therapie erster Wahl sein; zudem ist auch dem Risiko der Verschreibung von Antidepressiva in der Therapie von bipolaren Störungen Rechnung zu tragen [16]. Da Gabapentin in den vorklinischen Konvulsionsexperimenten die sich rasch entwickelnde Resistenz auf LTG verzögert [72], ist jedenfalls auch eine synergistisch wirkende antikindling Eigenschaft anzunehmen.

Eine weitere klinische Realität ist die hohe Inzidenz der Alkohol-Komorbidität bei bipolaren Störungen [5]. Dem Alkoholismus selbst wird ein kindling/stress Prozess als Ätiologie zugrunde gelegt. In der Tat haben prospektive und retrospektive klinische Untersuchungen die Effizienz von CBZ und VPA in der Entzugsphase sowie in der Erhaltungs-

phase v.a. für VPA als anticraving Substanz per se und in der Kombinationsbehandlung bei bipolaren erkrankten Patienten untermauert [6, 8, 64, 57]. Andererseits sind die kognitiven Störungen der Aufmerksamkeit, der Konzentration, des Gedächtnis, der motorischen und visuellräumliche Leistung zu beachten; die bipolare Störung und der Alkoholismus selbst wie aber auch VPA und CBZ können diese verursachen. Da 1/3 der Lithium Patienten ebenfalls Merkfähigkeitsstörungen beklagen, würde eine Zugabe von Lithium die kognitive Beeinträchtigung aller höchster Wahrscheinlichkeit verstärken [40]. Im Gegensatz dazu nehmen die Antikonvulsiva Gabapentin, LTG und TOP in abfallender Reihenfolge kaum wenn nicht sogar fördernden Einfluß auf die kognitiven Leistungen [15].

Auch wirken wie tierexperimentell nachgewiesen die Kombination LTG mit VPA, TOP oder LEV additiv antikonvulsiv und gering neurotoxisch. Hinsichtlich möglicher hepato-aler Vorschädigungen sind nierengängige Präparate wie Gabapentin, Pregabalin oder Levetiracetam in Kombination mit VPA, LTG oder CBZ dem Vorzug zu geben. Grundsätzlich gilt aber, die bekannten pharmakokinetische Interaktion 1. zwischen VPA und LTG mit deutlichen Serumspiegel-Erhöhungen des LTG und 2. zwischen VPA und CBZ mit Zunahme des toxischen CBZ Epoxid Anteils im Serum zu beachten.

Bekannt ist auch, dass LTG die Nebenwirkungen von CBZ pharma-

kodynamisch verstärkt; diese Kombination wird auch durch vorklinische Daten wie schon mehrfach erwähnt wegen mangelnder antikonvulsiven Wirksamkeit und zu erwartenden vermehrten Nebenwirkungen überhaupt in Frage gestellt [63]. Mit Ausnahme der Studien von Denicoff und Mitarbeitern, weisen die erwähnten klinischen Untersuchungen bzgl. zweier SST ob nun Lithium mit einem AK oder zweier AK alle auf eine gesteigerte Nebenwirkungsrate hin.

Die Datenlage klinischer Studien lässt keine Evidenz-basierte Aussage zur Kombination zweier oder sogar mehrerer AK zu. An die ähnlich prekäre Datenlage für eine häufige Verschreibungspraxis zweier oder mehrerer Antidepressiva, Benzodiazepinen oder Antipsychotika und deren Kombination in den jeweiligen Indikationshauptfeldern soll an dieser Stelle aber erinnert werden. Monotherapien in der Behandlung von bipolar erkrankten Patienten entsprechen aber nicht den klinischen Erfordernissen und so gilt es zur Zeit auf Basis einer multidimensionale Kosten-Nutzen Abwägung neben der Beachtung der EBM Richtlinien und mittels guter Hypothesenbildungen und interner Evidenz, gezielte somatische Kombinationstherapien individualisiert für den bipolaren Patienten zu wählen [17,45,56].

Literatur

- [1] Amann B., Grunze H.: Neurochemical underpinnings in bipolar disorder and epilepsy. *Epilepsia* 46, 26-30 (2005).
- [2] American Psychiatric Association.: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Copyright 2002, American Psychiatric Association.
- [3] Baethge C., Baldessarini R.J., Mathiske-Schmidt K., Hennen J., Berghofer A., Muller-Oerlinghausen B., Bschor T., Adli M., Bauer M.: Long-term combination therapy versus monotherapy with lithium and carbamazepine in 46 bipolar I patients. *J Clin Psychiatry* 66, 174-182 (2005).
- [4] Bauer M.S., Mitchner L.: What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 161, 3-18 (2004).
- [5] Bauer M.S., Altshuler L., Evans D.R., Beresford T., Williford W.O., Hauger R., V.A.: Cooperative Study #430 Team Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord* 85, 301-315 (2005).
- [6] Book S.W., Myrick H.: Novel anticonvulsants in the treatment of alcoholism. *Expert Opin Investig Drugs* 14, 371-376 (2005).
- [7] Braunig P., Kruger S.: Levetiracetam in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 17, 239-41 (2003).
- [8] Breese G.R., Overstreet D.H., Knapp D.J.: Conceptual framework for the etiology of alcoholism: a "kindling"/stress hypothesis. *Psychopharmacology* 178, 367-380 (2005).
- [9] Denicoff K.D., Smith-Jackson E.E., Disney E.R., Ali S.O., Leverich G.S., Post R.M.: Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 58, 470-478 (1997a).
- [10] Denicoff K.D., Smith-Jackson E.E., Bryan A.L., Ali S.O., Post R.M.: Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 154, 1456-1458 (1997b).
- [11] Evins A.E.: Efficacy of newer anticonvulsant medications in bipolar spectrum mood disorders. *J Clin Psychiatry* 64, 9-14 (2003).
- [12] File S.E., Wilks L.J.: Effects of sodium phenobarbital on motor activity and exploration in the mouse: development of tolerance and incidence of withdrawal responses. *Pharmacol Biochem Behav* 35, 317-320 (1990).
- [13] Frye M.A., Ketter T.A., Leverich G.S., Huggins T., Lantz C., Denicoff K.D., Post R.M.: The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 61, 9-15 (2000).
- [14] Gajwani P., Forsthoef A., Muzina D., Amann B., Gao K., Elhaj O., Calabrese J.R., Grunze H.: Antiepileptic drugs in mood-disordered patients. *Epilepsia* 46, 38-44 (2005).
- [15] Goldberg J.F., Burdick K.E.: Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 62, 27-33 (2001).
- [16] Goldberg J.F., Truman C.J.: Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 5, 407-420 (2003).
- [17] Goodwin F.K.: Rationale for using lithium in combination with other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 18-24 (2003).
- [18] Goodwin G.M.: Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 17, 149-173 (2003).
- [19] Grohmann R., Engel R.R., Ruther E., Hippus H.: The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 37, 4-11 (2004).
- [20] Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Baldwin D., Licht R., Vieta E., Moller H.J.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 3, 115-24 (2002).
- [21] Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Baldwin D., Licht R.W., Vieta E., Moller H.J.: WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 4, 5-13 (2003).
- [22] Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Moller H.J.: WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 5, 120-35 (2004).
- [23] Hausmann A., Weiss U., Strauss R., Conca A.: Sind Antipsychotika Phasenprophylaktika? *Psychiatrie und Psychotherapie* 1-2, 77-91 (2005).
- [24] Hemminki E.: Polypharmacy among psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 56, 347-356 (1977).
- [25] Inoue K., Arima S., Tanaka K., Fukui Y., Kato N.: A lithium and carbamazepine combination in the treatment of bipolar disorder—a preliminary report. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 35, 465-475 (1981).
- [26] Kasper S., Haushofer M., Zapotoczky H.G., Aschauer H., Wolf R., Hinterhuber H., Bonelli M., Wuschitz A.: Konsensus-Statement: Diagnostik und Therapie der bipolaren Störungen. *Neuropsychiatrie* 13, 100-108 (1999).
- [27] Kessing L.V., Hansen M.G., Andersen P.K., Angst J.: The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 109, 339-344 (2004).
- [28] Kupfer D.J., Frank E., Grochocinski V.J., Cluss P.A., Houck P.R., Stapf D.A.: Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 63, 120-125 (2002).
- [29] Lykouras L., Hatzimanolis J.: Adjunctive topiramate in the maintenance treatment of bipolar disorders: an open-label study. *Curr Med Res Opin* 20, 843-847 (2004).
- [30] Lim P.Z., Tunis S.L., Edell W.S., Jentsch S.E., Tohen M.: Medication prescribing patterns for patients with bipolar I disorder in hospital settings: adherence to published practice guidelines. *Bipolar Disord* 3, 165-173 (2001).
- [31] Loscher W.: Mechanisms of drug resistance. *Epileptic Disord* 7, 3-9 (2005).
- [32] Luszczyk J.J., Czuczwar M., Kis J., Krysa J., Pasztelan I., Swiader M., Czuczwar S.J.: Interactions of lamotrigine with topiramate and first-generation antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis. *Epilepsia* 44, 1003-1013 (2003).
- [33] Luszczyk J.J., Czuczwar S.J.: Preclinical profile of combinations of some second-generation antiepileptic drugs: an isobolographic analysis. *Epilepsia* 45, 895-907 (2004).
- [34] Luszczyk J.J., Andres M.M., Czuczwar P., Cioczek-Czuczwar A., Wojcik-Cwikla J., Ratnaraj N., Patsalos P.N., Czuczwar S.J.: Levetiracetam selectively potentiates the acute neurotoxic effects of topiramate and carbamazepine in the rotarod test in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 15, 609-616 (2005).

- [35] Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L.: The prognostic significance of "switching" in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 159, 1711-1717 (2002).
- [36] Malhi G.S., Mitchell P.B., Salim S.: Bipolar depression: management options. *CNS Drugs* 17, 9-25 (2003).
- [37] McIntyre R.S., Konarski J.Z., Yatham L.N.: Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Hum Psychopharmacol* 19, 369-386 (2004).
- [38] Mulsant B.H., Alexopoulos G.S., Reynolds C.F. 3rd, Katz I.R., Abrams R., Oslin D., Schulberg H.C.: PROSPECT Study Group. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J Geriatr Psychiatry* 16, 585-592 (2001).
- [39] Nonaka S., Katsube N., Chuang D.M.: Lithium protects rat cerebellar granule cells against apoptosis induced by anticonvulsants, phenytoin and carbamazepine. *J Pharmacol Exp Ther* 286, 539-547 (1998).
- [40] Pachet A.K., Wisniewski A.M.: The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 170, 225-234 (2003).
- [41] Pande A.C., Davidson J.R., Jefferson J.W., Janney C.A., Katzelnick D.J., Weisler R.H., Greist J.H., Sutherland S.M.: Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 19, 341-348 (1999).
- [42] Pande A.C., Crockatt J.G., Janney C.A., Werth J.L., Tsaroucha G.: Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord* 2, 249-255 (2000a).
- [43] Pande A.C., Pollack M.H., Crockatt J., Greiner M., Chouinard G., Lydiard R.B., Taylor C.B., Dager S.R., Shiohvit T.: Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 20, 467-471 (2000b).
- [44] Perucca E.: Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Res* 52, 25-33 (2002).
- [45] Pies R.: Combining lithium and anticonvulsants in bipolar disorder: a review. *Ann Clin Psychiatry* 14, 223-232 (2002).
- [46] Post R.M., Leverich G.S., Denicoff K.D., Frye M.A., Kimbrell T.A., Dunn R.: Alternative approaches to refractory depression in bipolar illness. *Depress Anxiety* 5, 175-189 (1997).
- [47] Post R.M., Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A., Suppes T.M., Keck P.E. Jr., McElroy S.L., Kupka R., Nolen W.A., Grunze H., Walden J.: An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disord* 5, 310-319 (2003a).
- [48] Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A., Suppes T.M., Rush A.J., Keck P.E. Jr., McElroy S.L., Luckenbaugh D.A., Pollio C., Kupka R., Nolen W.A.: Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 64, 680-690 (2003b).
- [49] Post R.M., Altshuler L.L., Frye M.A., Suppes T., McElroy S.L., Keck P.E. Jr., Leverich G.S., Kupka R., Nolen W.A., Luckenbaugh D.A., Walden J., Grunze H.: Preliminary observations on the effectiveness of levetiracetam in the open adjunctive treatment of refractory bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 66, 370-374 (2005).
- [50] Reijs R., Aldenkamp A.P., De Krom M.: Mood effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 5, 66-76 (2004).
- [51] Rickels K., Pollack M.H., Feltner D.E., Lydiard R.B., Zimbardo D.L., Bielski R.J., Tobias K., Brock J.D., Zornberg G.L., Pande A.C.: Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 62, 1022-30 (2005).
- [52] Rittmannsberger H.: The use of drug monotherapy in psychiatric inpatient treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26, 547-551 (2002).
- [53] Rittmannsberger H.: Polypharmacy in psychiatric inpatient treatment. *Am J Psychiatry* 161, 761 (2004).
- [54] Rogawski M.A., Loscher W.: The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 10, 685-692 (2004).
- [55] Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 38, 280-305 (2004).
- [56] Sachs G.S.: Decision tree for the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 35-40 (2003).
- [57] Salloum I.M., Cornelius J.R., Daley D.C., Kirisci L., Himmelhoch J.M., Thase M.E.: Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 62, 37-45 (2005).
- [58] Sills G.J., Butler E., Thompson G.G., Brodie M.J.: Pharmacodynamic interaction studies with topiramate in the pentylenetetrazol and maximal electroshock seizure models. *Seizure* 13, 287-95 (2004).
- [59] Simon N.M., Otto M.W., Wisniewski S.R., Fossey M., Sagduyu K., Frank E., Sachs G.S., Nierenberg A.A., Thase M.E., Pollack M.H.: Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 161, 222-229 (2004).
- [60] Solomon D.A., Ryan C.E., Keitner G.I., Miller I.W., Shea M.T., Kazim A., Keller M.B.: A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 58, 95-99 (1997).
- [61] Sun M., van Rijn C.M., Liu Y., Wang M.: Combination of carbamazepine and valproate in different dose proportions in maximal electroshock seizure model in mice. *Epilepsy Res* 51, 5-11 (2002).
- [62] Tamayo J., Zarate C., Vieta E., Tohen M.: Medications for bipolar disorders: a review of their therapeutic and pharmacological differences. Part II: from synapse to genes. *Actas Esp Psiquiatr* 32, 18-37 (2004).
- [63] Turnheim K.: Drug interactions with antiepileptic agents. *Wien Klin Wochenschr* 116, 112-118 (2004).
- [64] Van Gorp W.G., Altschuler L., Theberge D.C., Wilkins J., Dixon W.: Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 55, 41-46 (1998).
- [65] Vestergaard P.: Guidelines for maintenance treatment of bipolar disorder: are there discrepancies between European and North American recommendations? *Bipolar Disord* 6, 519-522 (2004).
- [66] Vieta E., Goikolea J.M., Olivares J.M., Gonzalez-Pinto A., Rodriguez A., Colom F., Comes M., Torrent C., Sanchez-Moreno J.: 1-year follow-up of patients treated with risperidone and topiramate for a manic episode. *J Clin Psychiatry* 64, 834-839 (2003a).
- [67] Vieta E., Sanchez-Moreno J., Goikolea J.M., Torrent C., Benabarre A., Colom F., Martinez-Aran A., Reinares M., Comes M., Corbella B.: Adjunctive topiramate in bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry* 4, 172-176 (2003b).
- [68] Viola R., Csukonyi K., Doro P., Janka Z., Soos G.: Reasons for polypharma-

- cy among psychiatric patients. *Pharm World Sci* 26, 143-147 (2004).
- [69] White J.R., Walczak T.S., Leppik I.E., Rarick J., Tran T., Beniak T.E., Matichinsky D.J., Gummit R.J.: Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurology* 61, 1218-1221 (2003).
- [70] Young L.T., Joffe R.T., Robb J.C., MacQueen G.M., Marriott M., Patelis-Siotis I.: Double-blind comparison of addition of a second mood-stabilizer versus an antidepressant to an initial mood-stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 157, 124-126 (2000).
- [71] Zarate C.A. Jr., Quiroz J.A.: Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 5, 217-225 (2003).
- [72] Zhang Z.J., Russell S., Obeng K., Postma T., Obrocea G., Weiss S.R., Post R.M.: Coadministration of gabapentin or MK-801 with lamotrigine slows tolerance to its anticonvulsant effects on kindled seizures. *Pharmacol Biochem Behav* 74, 565-571 (2003a).
- [73] Zhang Z.J., Xing G.Q., Russell S., Obeng K., Post R.M.: Unidirectional cross-tolerance from levetiracetam to carbamazepine in amygdala-kindled seizures. *Epilepsia* 44, 1487-1493 (2003b).

Priv. Doz. Dr. Andreas Conca
Abteilung der Psychiatrie I
Landeskrankenhaus Rankweil
andreas.conca@lkh.at