

# Neuro- psychiatrie

Psychiatrie, Psychotherapie, Public Mental Health und Sozialpsychiatrie

Wissenschaftliches Organ der  
pro mente austria, ÖAG, ÖGKJP, ÖSG

This journal is indexed in Current Contents / Science Citation Index /  
MEDLINE / Clinical Practice and EMBASE/Excerpta Medical  
Abstract Journals and PSYINDEX

Themenheft  
Bipolare Erkrankungen

Konsensus-Statement  
Lewy-Körper-Demenz



21/2



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle  
<http://www.dustri.de>

**Band 21**  
**Nummer 2 – 2007**

**Editorial**

Bipolare Erkrankungen  
*Armand Hausmann*

**Konsensus-Statement**

Lewy-Körper-Demenz und ihre differentialdiagnostische Abgrenzung von Alzheimer'scher Erkrankung

*G. Ransmayr, R. Katzenschlager, P. Dal-Bianco, G. Wenning, Ch. Bancher, K. Jellinger, R. Schmidt, W. Poewe*

**Übersicht**

Bipolare Störungen im Fokus  
*A. Hausmann*

Bipolar Affektive Störungen im Kindes- und Jugendalter

*W. Aichhorn, Ch. Stuppäck, K. Kralovec, K. Yazdi, M. Aichhorn, A. Hausmann*

Kognitive Störungen bei bipolaren Erkrankungen

*G. Sachs, M. Schaffer, B. Winklbaur*

Psychotherapeutische Interventionen bei Bipolaren Erkrankungen: Eine Übersicht der Literatur!

*A. Hausmann, Ch. Hörtnagl, M. Müller, J. Waack, M. Walpoth, A. Conca*

Antiepileptika in der Therapie bipolarer Störungen

*H. Grunze*

Lithium und bipolare Erkrankungen – eine Renaissance?

*Ch. Simhandl, J. Mersch*

**Volume 21**  
**Number 2 – 2007**

**Editorial**

75 Bipolar Disorder  
*Armand Hausmann*

**Consensus statement**

63 Dementia with Lewy Bodies and its Differentiation from Alzheimer's Disease

*G. Ransmayr, R. Katzenschlager, P. Dal-Bianco, G. Wenning, Ch. Bancher, K. Jellinger, R. Schmidt, W. Poewe*

**Review**

76 Focussing on Bipolar Disorder  
*A. Hausmann*

84 Child and Adolescent Bipolar Disorder

*W. Aichhorn, Ch. Stuppäck, K. Kralovec, K. Yazdi, M. Aichhorn, A. Hausmann*

93 Cognitive Deficits in Bipolar Disorder

*G. Sachs, M. Schaffer, B. Winklbaur*

102 Psychotherapeutic Interventions in Bipolar Disorder: A Review

*A. Hausmann, Ch. Hörtnagl, M. Müller, J. Waack, M. Walpoth, A. Conca*

110 Anticonvulsants in the Treatment of Bipolar Disorder

*H. Grunze*

121 Lithium and Bipolar Disorder – a Renaissance?

*Ch. Simhandl, J. Mersch*

# Neuro- psychiatrie

*Psychiatrie, Psycho-  
therapie, Public Mental  
Health und Sozial-  
psychiatrie*

2  
07

**Zeitungsgründer**

Franz Gestenbrand, Innsbruck  
Hartmann Hinterhuber, Innsbruck  
Kornelius Kryspin-Exner †

**Redaktion**

Hartmann Hinterhuber, Innsbruck  
Ullrich Meise, Innsbruck

**Wissenschaftliches  
Organ**

- pro mente austria  
Dachverband der Sozialpsychiatrischen Gesellschaften
- Österreichische Alzheimer Gesellschaft
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie
- Österreichische Schizophreniegesellschaft



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle  
<http://www.dustri.de>  
ISSN 0948-6259

## Originalarbeit

Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression obsolet? Teil II: Harte Fakten oder Artefakte?

A. Hausmann, Ch. Hörtnagl,  
W.M. Walpoth, M. Fuchs, A. Conca

Rationale für eine Kombinations-  
therapie von Antikonvulsiva bei  
bipolaren Störungen

A. Conca, R. Grohmann,  
J. Di Pauli, A. Hausmann

Bipolare Störungen und manisch-  
depressive Erkrankungen im Internet  
M. Seyringer, B. Schrank, P. Berger,  
H. Katschnig, M. Amering

## Rezension

Frauengesundheit – Eine Leitfadens  
für die ärztliche und psychothera-  
peutische Praxis

D. Meier-Allmendinger

## Original Paper

131 Are there Substantial Reasons for  
Contraindicating Antidepressants  
in Bipolar Disorder? Part II: Facts  
or Artefacts?

A. Hausmann, Ch. Hörtnagl,  
W.M. Walpoth, M. Fuchs, A. Conca

159 Is there a Rationale in Combining  
Anticonvulsants for Bipolar  
Patients?

A. Conca, R. Grohmann,  
J. Di Pauli, A. Hausmann

172 Bipolar Disorder and Manic-  
depressive Disorder on the Internet  
M. Seyringer, B. Schrank, P. Berger,  
H. Katschnig, M. Amering

179

### Lamictal® 2 mg-, 5 mg-, 25 mg-, 50 mg-, 100 mg-, 200 mg - lösliche Tabletten

**ZUSAMMENSETZUNG:** 1 Tablette enthält als wirksamen Bestandteil 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg oder 200 mg Lamotrigin. Hilfsstoffe: Saccharin-Natrium, Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumaluminiumsilikat, Natriumcarboxymethylstärke, Povidon, Aroma (schwarze Johannisbeere) und Magnesiumstearat.

**Anwendungsgebiete: Epilepsie:** Fokale und generalisierte Formen der Epilepsie, darunter auch das Lennox-Gastaut-Syndrom. Auf Grund vielversprechender Daten kommen auch folgende Anwendungsgebiete in Frage: Status Epilepticus, Infantile Spasmen und West-Syndrom. Die aktuelle Literatur dazu kann bei GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien, angefordert werden. **Bipolare Störung:** Prävention von depressiven Episoden bei manisch-depressiven Patienten.

**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Präparates. Über die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Da Lamotrigin nach dem Abbau in der Leber über die Niere ausgeschieden wird, sollte es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bis zum Vorliegen entsprechender Studien nicht verabreicht werden.

**PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Gewöhnungseffekten und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sind der „Austria-Codex Fachinformation“ bzw. dem „Vidal“ zu entnehmen.

**STAND DER INFORMATION:** Oktober 2006

Fachinformation zur Anzeige auf Umschlagseite 2

## Zeitungsgründer

Franz Gestenbrand, Innsbruck  
Hartmann Hinterhuber, Innsbruck  
Kornelius Kryspin-Exner †

## Redaktion

Hartmann Hinterhuber, Innsbruck  
Ullrich Meise, Innsbruck

## Wissenschaftliches Organ

- pro mente austria  
Dachverband der Sozialpsychiatrischen Gesellschaften
- Österreichische Alzheimer Gesellschaft
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie
- Österreichische Schizophreniegesellschaft



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle  
<http://www.dustri.de>  
ISSN 0948-6259

## Zeitungsgründer

Franz Gerstenbrand, Innsbruck  
Hartmann Hinterhuber, Innsbruck  
Kornelius Kryspin-Exner †

## Herausgeber

Hartmann Hinterhuber, Innsbruck  
Ullrich Meise, Innsbruck  
(geschäftsführend)  
Johannes Wancata, Wien

Alex H. Bullinger, Basel  
Hans Förstl, München  
Andreas Heinz, Berlin  
Wulf Rössler, Zürich

Christian Bancher, Horn  
Ernst Berger, Wien  
Karl Dantendorfer, Wien  
Max Friedrich, Wien  
Hans Rittmannsberger, Linz  
Reinhold Schmidt, Graz  
Werner Schöny, Linz

## Gastherausgeber

Armand Hausmann, Innsbruck

## Wissenschaftlicher Beirat

Josef Aldenhoff, Kiel  
Jules Angst, Zürich  
Wilfried Biebl, Innsbruck

## Redaktionsadresse

Univ.-Prof. Dr. Ullrich Meise, Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck, Anichstraße 35,  
A-6020 Innsbruck, Telefon: +43-512-504-236 68, Fax: +43-512-504-23628,  
Email: ullrich.meise@uki.at

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, Postfach 1351, © 2007 Jörg Feistle.  
D-82032 München-Deisenhofen, Verlag: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle.  
Tel. +49 (0) 89 61 38 61-0, Telefax +49 (0) 89 6 13 54 12 ISSN 0948-6259  
Email: info@dustri.de

Regularly indexed in Current Contents/Science Citation Index/MEDLINE/Clinical Practice and  
EMBASE/Excerpta Medical Abstract Journals and PSYINDEX

Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner  
Veröffentlichung durch den Verlag geht das  
Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder ein-  
schließlich des Rechts der photomechanischen  
Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfäl-  
tigung an den Verlag über.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Han-  
delsnamen, Warenbezeichnungen usw. in die-  
ser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere  
Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß sol-  
che Namen im Sinne der Warenzeichen- und  
Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu be-  
trachten wären und daher von jedermann

Peter Falkai, Göttingen  
Asmus Finzen, Basel  
Wolfgang Gaebel, Düsseldorf  
Verena Günther, Innsbruck  
Reinhard Haller, Frastanz  
Ulrich Hegerl, Leipzig  
Isabella Heuser, Berlin  
Florian Holsboer, München  
Christian Humpel, Innsbruck  
Kurt Jellinger, Wien  
Hans Peter Kapfhammer, Graz  
Siegfried Kasper, Wien  
Heinz Katschnig, Wien  
Ilse Kryspin-Exner, Wien  
Wolfgang Maier, Bonn  
Karl Mann, Mannheim  
Josef Marksteiner, Innsbruck  
Hans-Jürgen Möller, München  
Heidi Möller, Innsbruck  
Franz Müller-Spahn, Basel  
Thomas Penzel, Berlin  
Walter Pieringer, Graz  
Anita Riecher-Rössler, Basel  
Peter Riederer, Würzburg  
Wolfgang Rutz, Uppsala  
Alois Saria, Innsbruck  
Norman Sartorius, Genf  
Heinrich Sauer, Jena  
Gerhard Schüssler, Innsbruck  
Gernot Sonneck, Wien  
Marianne Springer-Kremser, Wien  
Gabriela Stoppe, Basel  
Hubert Sulzenbacher, Innsbruck  
Hans Georg Zapotoczky, Graz

benutzt werden dürften. Für Angaben über  
Dosierungsanweisungen und Applikationsfor-  
men wird vom Verlag keine Gewähr übernom-  
men. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt  
auf eigene Gefahr des Benutzers. Die Neuro-  
psychiatrie erscheint vierteljährlich.

Bezugspreis jährlich € 76,-. Preis des Einzel-  
heftes € 21,- zusätzlich Versandgebühr, inkl.  
Mehrwertsteuer. Einbanddecken sind lieferbar.  
Bezug durch jede Buchhandlung oder direkt  
beim Verlag. Die Bezugsdauer verlängert sich  
jeweils um 1 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung  
bis 4 Wochen vor Jahresende erfolgt.

# Neuro- psychiatrie

*Psychiatrie, Psycho-  
therapie, Public Mental  
Health und Sozial-  
psychiatrie*

## Zeitungsgründer

Franz Gestenbrand, Innsbruck  
Hartmann Hinterhuber, Innsbruck  
Kornelius Kryspin-Exner †

## Redaktion

Hartmann Hinterhuber, Innsbruck  
Ullrich Meise, Innsbruck

## Wissenschaftliches Organ

- pro mente austria  
Dachverband der Sozialpsy-  
chiatrischen Gesellschaften
- Österreichische Alzheimer  
Gesellschaft
- Österreichische Gesellschaft  
für Kinder- und Jugend-  
psychiatrie
- Österreichische  
Schizophreniegesellschaft



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle  
<http://www.dustri.de>  
ISSN 0948-6259

## Hinweise für AutorInnen:

Sämtliche Manuskripte unterliegen der wissenschaftlichen und redaktionellen Begutachtung durch Schriftleitung und Reviewer.

### Allgemeines:

Bitte die **Texte unformatiert im Flattersatz** (Ausnahme: Überschrift und Zwischenüberschriften, Hervorhebungen) und **keine Trennungen** verwenden!

Manuskripte – verfasst im Word – sind am besten per Email an die Redaktion (Adresse siehe unten) zu übermitteln. Sie können auch elektronisch auf CD oder Diskette an die Redaktionsadresse gesandt werden. Die Zahl der Abbildungen und Tabellen sollte sich auf maximal 5 beschränken.

### Manuskriptgestaltung:

- Länge der Arbeiten:
  - Übersichtsarbeiten: bis ca. 50.000 Zeichen inkl. Leerzeichen
  - Originalarbeiten: bis ca. 35.000 Zeichen inkl. Leerzeichen
  - Kasuistiken, Berichte, Editorials: bis ca. 12.000 Zeichen inkl. Leerzeichen
- Titelseite: (erste Manuskriptseite)
  - Titel der Arbeit:
  - Namen der Autoren (vollständiger Vorname vorangestellt)
  - Klinik(en) oder Institution(en), an denen die Autoren tätig sind
  - Anschrift des federführenden Autors (inkl. Email-Adresse)
- Zusammenfassung: (zweite Manuskriptseite)
  - Sollte 15 Schreibmaschinenzeilen nicht übersteigen
  - Gliederung nach: Anliegen; Methode; Ergebnisse; Schlussfolgerungen;
  - Schlüsselwörter (mindestens 3) gesondert angeben
- Titel und Abstract in englischer Sprache (3. Manuskriptseite)
  - Kann ausführlicher als die deutsche Zusammenfassung sein
  - Gliederung nach: Objective; Methods; Results; Conclusions
  - Keywords: (mindestens 3) gesondert angeben
- Text: (ab 4. Manuskriptseite)  
Für wissenschaftliche Texte Gliederung wenn möglich in Einleitung, Material und Methode, Ergebnisse, Diskussion, evtl. Schlussfolgerungen, evtl. Danksagung, evtl. Interessenskonflikt
- Literaturverzeichnis: (mit eigener Manuskriptseite beginnen)
  - Literaturangaben sollen auf etwas 20 grundlegende Werke und Übersichtsarbeiten beschränkt werden. Das Literaturverzeichnis soll nach Autoren alphabetisch geordnet werden und fortlaufend mit arabischen Zahlen, die in [eckige Klammern] gestellt sind, nummeriert sein.
  - Im Text die Verweiszahlen in [eckiger Klammer] an der entsprechenden Stelle einfügen.  
Beispiele:  
*Arbeiten, die in Zeitschriften erschienen sind:*  
[1] Rittmannsberger H., Sonnleitner W., Kölbl J., Schöny W.: Plan und Wirklichkeit in der psychiatrischen Versorgung. Ergebnisse der Linzer Wohnplutzerhebung. Neuropsychiatr 15, 5-9 (2001). (Abkürzung **Neuropsychiatr**)  
*Bücher:*  
[2] Hinterhuber H., Fleischhacker W.: Lehrbuch der Psychiatrie. Thieme, Stuttgart 1997.  
*Beiträge in Büchern:*  
[3] Albers M.: Kosten und Nutzen der tagesklinischen Behandlung. In: Eikelmann B., Reker T., Albers M.: Die psychiatrische Tagesklinik. Thieme, Stuttgart 1999.
- Abbildungen und Tabellen: (jeweils auf eigener Manuskriptseite)
  - Jede Abbildung und jede Tabelle sollte mit einer kurzen Legende versehen sein.
  - Verwendete Abkürzungen und Zeichen sollten erklärt werden.
  - Die Platzierung von Abbildungen und Tabellen sollte im Text durch eine Anmerkung markiert werden („etwa hier Abbildung 1 einfügen“).
  - **Abbildungen und Grafiken sollten als separate Dateien gespeichert werden und nicht in den Text eingebunden werden!**
  - Folgende Dateiformate können verwendet werden: **Für Farb-/Graustufenabbildungen: .tiff, .jpg, (Auflösung: 300 dpi); für Grafiken/Strichabbildungen (Auflösung: 800 dpi)**

### Ethische Aspekte:

Vergewissern Sie sich bitte, dass bei allen Untersuchungen, in die Patienten involviert sind, die Grundsätze der zuständigen Ethikkommissionen oder der Deklarationen von Helsinki 1975 (1983) beachtet worden sind. Besteht ein **Interessenskonflikt** gemäß den Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors, muss dieser gesondert am Ende des Artikels ausgewiesen werden.

### Korrekturabzüge:

Nach Anfertigung des Satzes erhält der verantwortliche Autor einen Fahnenabzug des Artikels elektronisch als pdf-Datei übermittelt. Die auf Druckfehler und sachliche Fehler durchgesehenen Korrekturfahnen sollten auf dem Postweg an die Verlagsadresse zurückgesandt werden.

### Manuskript-Einreichung:

Redaktion: **Univ.-Prof. Dr. Ullrich Meise, Universitätsklinik für Psychiatrie**, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Telefon: +43-512-504-236 68, Fax: +43-512-504-23628, **Email: ullrich.meise@uki.at**

# Neuro- psychiatrie

**Psychiatrie, Psycho-  
therapie, Public Mental  
Health und Sozial-  
psychiatrie**

## Zeitungsgründer

Franz Gestenbrand, Innsbruck  
Hartmann Hinterhuber, Innsbruck  
Kornelius Krystin-Exner †

## Redaktion

Hartmann Hinterhuber, Innsbruck  
Ullrich Meise, Innsbruck

## Wissenschaftliches Organ

- pro mente austria  
Dachverband der Sozialpsychiatrischen Gesellschaften
- Österreichische Alzheimer Gesellschaft
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie
- Österreichische Schizophreniegesellschaft



DUSTRI-Verlag Dr. Karl Feistle  
<http://www.dustri.de>  
ISSN 0948-6259

# Lewy-Körper-Demenz und ihre differentialdiagnostische Abgrenzung von Alzheimer'scher Erkrankung: Ein gemeinsames Konsensus-Statement der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft (ÖAG) und der Österreichischen Parkinson Gesellschaft (ÖPG)

Gerhard Ransmayr, Regina Katzenschlager, Peter Dal-Bianco, Gregor Wenning, Christian Bancher, Kurt Jellinger, Reinhold Schmidt und Werner Poewe

sowie die Teilnehmer der Lewy Body Demenz Konsensuskonferenz

Franz Aichner, Eduard Auff, Ulf Baumhackl, Klaus Berek, Christian Eggers, Günter Hochschorner, Christian Jagsch, Peter Kapeller, Marc Keglevic, Gunther Ladurner, Josef Marksteiner, Takeshi Nakajima, Christian Lampl, Erwin Ott, Georg Psota, Franz Reisecker, Marianne Scala, Franz Schautzer, Christoph Silberbauer, Josef Spatt, Volker Tomantschger, Margarethe Uranüs und Adreas Winkler

## Schlüsselwörter:

Demenz mit Lewy Körpern – Parkinson Demenz – Alzheimer Demenz – Richtlinien – Diagnose – Behandlung

## Keywords:

Dementia with Lewy bodies – Parkinson dementia – Alzheimer dementia – guidelines – diagnosis – treatment

## Lewy-Körper-Demenz und ihre differentialdiagnostische Abgrenzung von Alzheimer'scher Erkrankung

Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) ist für etwa 20% aller Autopsie-bestätigten Demenzen des höheren Lebensalters verantwortlich. Es ist davon auszugehen, dass in der Alltagssituation einer Gedächtnisambulanz gegenwärtig die Diagnose einer DLB bei Patienten mit fehlender oder geringer Parkinson-Symptomatik zu

selten gestellt wird. Die Österreichische Alzheimer Gesellschaft und die Österreichische Parkinson Gesellschaft sehen dies als Motivation um in einer gemeinsamen Initiative über Kernsymptome, unterstützende Charakteristika und hinweisende Zeichen der DLB zu informieren und auf diagnostische Möglichkeiten zur besseren Abgrenzung gegenüber anderen Demenzformen hinzuweisen. Wir geben auch Leitlinien zur Behandlung der DLB, da gerade die pharmakologische Therapie hohe Anforderungen an den behandelnden Arzt stellt.

## Dementia with Lewy Bodies and its Differentiation from Alzheimer's Disease

Dementia with Lewy Bodies (DLB) accounts for approximately 20 % of all autopsy-confirmed dementias in the elderly. Presumably, DLB is underdiagnosed in patients without or with only mild Parkinsonian symptoms in the daily routine of memory clinics. This motivated the

Austrian Alzheimer Society and the Austrian Parkinson Society to inform about core features, suggestive features and supportive clinical findings of DLB and to provide information on diagnostic possibilities leading to better differential diagnosis. We also guide in the management of DLB as pharmacological treatment can pose difficult dilemmas for the treating clinician.

## Einleitung

Parkinson-Demenz (PDD) und die Demenz mit Lewy-Körpern (Lewy-Körper-Demenz, DLB) sind klinisch und neuropathologisch eng verwandte Manifestationen innerhalb des Spektrums der Synucleinopathien. Das definierende klinische Kriterium der DLB gegenüber der PDD ist das frühzeitige Auftreten von Demenz-Symptomen vor dem Eintreten motorischer Symptome oder spätestens innerhalb des ersten Jahres nach Manifestation eines Parkinson-Syndroms. Während die Prävalenz

der PD auf ca. 0.5 % der Bevölkerung geschätzt wird [1], gilt die DLB mit einem ca. 20 % Anteil als die zweithäufigste degenerative Demenzform nach der Alzheimer-Erkrankung (AD). Die McKeith Kriterien 2005 [2] beinhalten neue Empfehlungen für die pathologische Klassifizierung, wobei die häufige Koexistenz von DLB- und AD-Pathologie Berücksichtigung findet.

Basierend auf dieser häufigen Koexistenz beider Pathologien ist es nicht verwunderlich, dass die klinische Abgrenzung der DLB von der AD, vor allem wenn Parkinson-Symptome in nur geringem Ausmaß vorhanden sind, oft schwierig ist. Trotz der im Bereich der Neurologie intensiv geführten Diskussion einer Unterscheidung zwischen PDD und DLB ist davon auszugehen, dass in der Alltagssituation einer Gedächtnisambulanz gegenwärtig die Diagnose einer DLB bei Patienten mit fehlender oder geringer Parkinson-Symptomatik zu selten gestellt wird. Die ÖAG und ÖPG sehen es daher als ihre gemeinsame Aufgabe, in einer konzertierten Initiative den Kenntnisstand über die DLB im ambulanten Bereich zu verbessern und systematische Erhebungsinstrumente bereitzustellen, die es erlauben eine strukturierte Erfassung von Kernsymptomen- und die Diagnose unterstützenden Symptomen der DLB durchzuführen und somit eine klinische Abgrenzung von der AD erleichtern. Dieses gemeinsame Statement ist nicht zuletzt auch durch die spezifischen Anforderungen und zu berücksichtigenden Kautelen bei der Therapie der DLB motiviert.

## Prävalenz der Lewy-Körper-Demenz

Parkinson-Patienten haben ein drei- bis sechsfach erhöhtes Risiko, im Verlauf der Erkrankung Hirnleistungsstörungen zu entwickeln, die den klinischen Kriterien einer De-

menz entsprechen. Die Prävalenz liegt zwischen 2 % bei frühem Erkrankungsbeginn und 81 % bei betagten Patienten, durchschnittlich bei etwa 40 % in einer unselektierten Patienten-Population [3, 4]. Die Inzidenz einer Demenz im Rahmen einer Parkinson-Krankheit steigt ab dem 60. bis 65. Lebensjahr exponentiell an [5, 6]. Das Demenzrisiko korreliert vor allem mit dem Alter und dem Alter zu Beginn der Erkrankung, in geringem Ausmaß mit der Dauer der Erkrankung [7,8]. Indikatoren eines erhöhten Demenzrisikos sind außerdem Dysarthrie und axiale Symptome, Vorherrschen von Rigor und Akinese, Depression und Delir oder psychotische Symptome auf dopaminerge Medikation [3,8]. Wichtig ist nochmals darauf hinzuweisen, dass die zeitliche Abfolge von motorischer Parkinsonsymptomatik und Demenz im Konzept der DLB eine wichtige Rolle spielt. Per definitionem tritt die Demenz vor oder nahezu gleichzeitig mit der Entwicklung einer motorischen Parkinson-Symptomatik auf, zumindestens aber nicht später als ein Jahr nach Erstmanifestation des motorischen Parkinson-Syndroms. DLB und PDD sind nach der AD die zweithäufigsten degenerativen Demenzen und wahrscheinlich annähernd so häufig wie die vaskuläre Demenz.

## Neuropathologie

Die neuropathologischen Charakteristika der DLB sind Lewy-Körper und Lewy-Neuriten, in höherer Dichte, in Neocortex, Gyrus cinguli, Amygdala, transentorhinalen Cortex, Nucleus basalis Meynert und in den aminergen Kernen des Hirnstamms sowie im Nucleus dorsalis nervi vagi. In der älteren Literatur bediente man sich dafür der von Kosaka geprägten Begriffe diffuse bzw. limbische (transitionelle) Lewy-Körper-Erkrankung [9]. Durch die deutlich höhere Sensitivität der Immunhistochemie mit Antikörpern

gegen Ubiquitin, vor allem aber gegen  $\alpha$ -Synuclein, lassen sich vor allem im Cortex Lewy-Körper wesentlich besser zur Darstellung bringen als mit der HE-Färbung. Aus diesem Grund konnte in den angesprochenen Strukturen auch in Gehirnen von Parkinson-Patienten ohne Demenz und bei bis zu 60 % von Alzheimer-Patienten Lewy-Pathologie nachgewiesen werden [2]. Meist bleiben diese Veränderungen bei der AD, insbesondere wenn sie in nur geringer Dichte vorliegen, asymptomatisch, insbesondere wenn eine Neurofibrillen-Degeneration gegenüber Plaques dominiert. Allerdings weisen rund 20–22 % aller AD-Patienten extrapyramidale Symptome (Rigor, Bradykinesia, Gangstörungen) auf, die vorwiegend auf einer mit dem Schweregrad des Braak-Stadiums zunehmenden Tau-Pathologie in der Substantia nigra beruhen und in der Regel erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien manifest werden. [10]

Neueste Untersuchungen weisen auf eine massive präsynaptische Ablagerung von  $\alpha$ -Synuclein als Ursache der Neurodegeneration bei DLB und damit vermutlich auch der Demenz hin [11]. Je deutlicher die Alzheimer-Pathologie, vor allem die Neurofibrillen-Degeneration ausgeprägt ist, desto weniger häufig weisen Patienten für die DLB charakteristische Symptome auf und desto ähnlicher ist die Symptomatik jener der AD [12]

Es gibt also sowohl klinisch als auch neuropathologisch einen fließenden Übergang von der Parkinson-Krankheit ohne Demenz (Lewy-Pathologie, abgesehen vom Bulbus olfactorius überwiegend im Hirnstamm, früher als Hirnstamm-Typ einer Lewy-Körperchen-Erkrankung bezeichnet), über die PDD und die DLB (Lewy-Pathologie in mittlerer bzw. hoher Dichte in Neocortex, limbischem System, Zwischenhirn und Hirnstamm) und die Lewy-Körper-Variante der AD (Alzheimer-Pathologie kombiniert mit einer für diese

Diagnose relativ hohen Dichte an Lewy-Pathologie) zur „reinen“ AD (Alzheimer-Pathologie ohne wesentliche Lewy-Pathologie) (Abbildung 1). Allerdings zeigen viele Alzheimer-Gehirne eine ausgeprägte  $\alpha$ -Synuclein-Pathologie, insbesondere im Nucleus amygdalae [13]. Auch sei darauf verwiesen, dass neueren Untersuchungen zufolge doch Unterschiede zwischen PDD und DLB bestehen. Beschrieben wurde ein häufigerer Befall der Ammonshorn-sektoren CA2 und 3 durch Lewy-Körper bei DLB als bei PDD; lokale Unterschiede der Neuronenausfälle in der Substantia nigra (PDD eher ventromedial, DLB eher dorsolateral); sowie massive Ablagerung von Amyloidplaques im Striatum bei DLB, die bei PDD trotz ausgeprägter kortikaler AD-Pathologie kaum anzutreffen sind [14]. Auch ein stärkerer Befall des temporalen Cortex, des Striatums und frontohippocampaler Projektionen wurde bei DLB berichtet [15].

## Klinische Charakteristika

Es handelt sich bei der DLB um einen progredienten dementiellen Prozess, der schleichend, oft auch rasch und in Form deliranter Verwirrtheit einsetzen kann, charakterisiert durch deutliche Schwankungen seiner Ausprägung von Tag zu Tag oder während eines Tages, gestörte Aufmerksamkeit und Vigilanz, Lethargie, verworrenen Gedankenfluss, Störungen der Wortflüssigkeit, frontal-exekutiver und räumlich-visueller intellektueller Funktionen bei möglicherweise anfangs relativ geringer Beeinträchtigung von Gedächtnis und Merkfähigkeit [2]. Diese Schwankungen lassen sich häufig erst durch detaillierte Befragung, Fremdanamnese oder Anwendung von spezifischen Ratings und neuropsychologischen Tests objektivieren. Zusammen mit wiederholten, konkreten visuellen Halluzinationen, meist in Form von Tieren oder Menschen, illusionären Verkennungen und

einem spontanen (nicht medikamentös oder durch andere Faktoren hervorgerufenem) Parkinson-Syndrom ist eine progrediente Demenz dieser Charakteristik die Kernsymptomatik der DLB. Bei – neben der Demenz (Kernsymptom) – Vorliegen von mindestens zwei der drei Kernsymptomen (Fluktuationen der Kognition, wiederholte visuelle Halluzinationen bzw. motorische Parkinson-Symptomatik) ist die Diagnose einer DLB wahrscheinlich. Das Parkinson-Syndrom zeigt häufig eine Betonung der Körperachse (mit Stand- und Gangstörungen, deutlichem Antekollis, Nackenrigor, starrem Gesichtsausdruck, deutlicher Dysarthrie). Ruhetremor wird bei DLB seltener als bei der Parkinson-Krankheit ohne Demenz beobachtet. Meist sprechen die motorischen Parkinson-Symptome der DLB schlechter auf L-Dopa-Therapie an als bei PDD und Parkinson-Patienten ohne Demenz [16]. REM-Schlaf-assoziierte Verhaltensstörungen, eine ausgeprägte Sensitivität gegenüber Neuroleptika mit erhöhter Morbidität und Mortalität infolge akuten Beginns oder Exazerbation einer Parkinsonsymptomatik und von Bewusstseinsstörungen, und ein pathologischer Dopamintransporter-SPECT oder Dopamin-PET sind weitere, auf die Diagnose DLB hinweisende Symptome bzw. Befunde. Wenn mindestens einer dieser Befunde zusammen mit einem Kernsymptom und dem Zentralsymptom Demenz vorliegt ist ebenso die Diagnose DLB wahrscheinlich. Orthostatische Hypotonie („neurokardiovaskuläre Instabilität“), Harninkontinenz [17], Obstipation, erektile Dysfunktion, Schluckstörungen, sowie systemisierter Wahn oder Halluzinationen anderer Modalität als der visuellen unterstützen die Diagnose. Eine Zusammenfassung der Symptome gibt Tabelle 1.

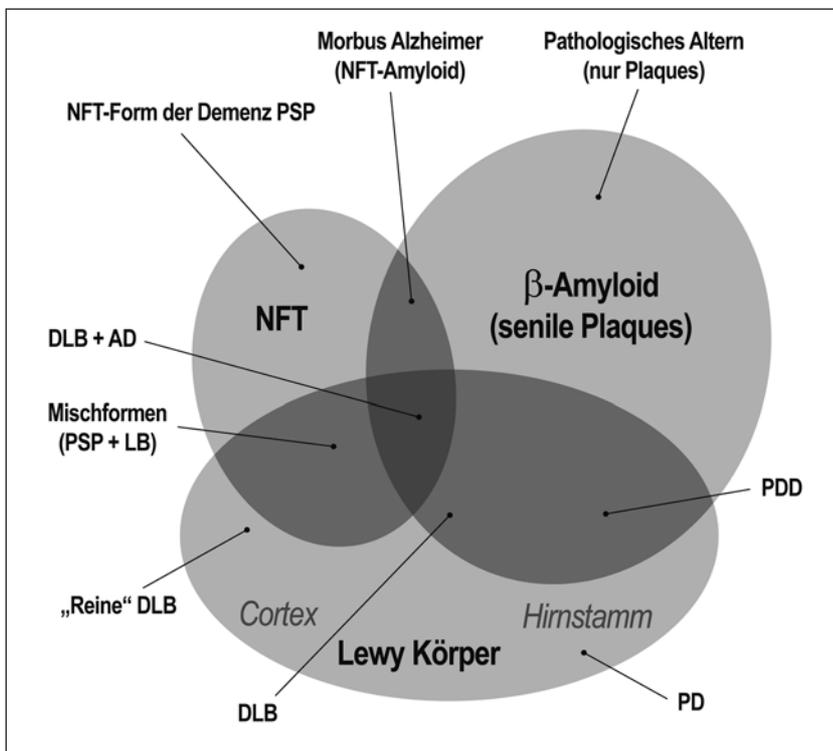


Abbildung 1: Übergreifende morphologische Beziehung zwischen PD-PDD-DLB-AD.

AD, M. Alzheimer; PD, M. Parkinson; PDD, Parkinson-Demenz; PSP, progressive supranukleäre Paralyse; DLB, Lewy-Körper Demenz; NFT, Neurofibrilläre Tangle

Die in der Tabelle angeführten Symptome und Befunde sind nicht spezifisch für diese Diagnose, sondern sind auch Symptome der PDD,

<p><b>Zentralsymptom:</b> <b>Progrediente Demenz</b></p> <p><b>Kern-Symptome („core features“):</b> Fluktuationen der Hirnleistung Wiederholte spontane visuelle Halluzinationen Parkinson-Syndrom</p> <p><b>Symptome, die auf DLB hinweisen („suggestive features“):</b> REM-Schlaf-Verhaltensstörung Erhöhte Neuroleptika Sensitivität (sh. auch „Klinische Charakteristika“ und „Therapie“) Niedrige Dopamin Transporter Aufnahme in den Basalganglien nachgewiesen mit SPECT oder PET Imaging</p> <p><b>Die Diagnose DLB unterstützende Symptome („supportive features“):</b> Orthostatische Hypotonie („neurokardiovaskuläre Instabilität“) Harninkontinenz Obstipation Erektile Dysfunktion Schluckstörungen Systemisierter Wahn Halluzinationen anderer Modalität als der visuellen</p> <p><b>Differentialdiagnosen:</b> Alzheimer Demenz Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie Progressive supranukleäre Parese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) Frontotemporale Demenz (mit Parkinson-Symptomatik und Enthemmung) Normaldruckhydrozephalus Hashimoto-Enzephalopathie Cortikobasale Degeneration Creutzfeldt-Jakob Erkrankung</p>
---

wenngleich dort in oft vergleichsweise geringerer Ausprägung, sodass eine willkürliche terminologische Differenzierung von DLB und PDD zunehmend in Frage gestellt wird. Bei spezifischen wissenschaftlichen Fragestellungen wird diese begriffliche Unterscheidung jedoch weiterhin als sinnvoll erachtet. Symptome der DLB und der PDD, wie Schwankungen der kognitiven Leistungen, Vigilanzstörungen, wahnhafte Symptome, Halluzinationen, motorische Parkinson-Symptome, orthostatische Hypotonie und Harn-Inkontinenz können sich auch im Rahmen der AD manifestieren. Umgekehrt erfüllen Patienten mit DLB häufig die klinischen Diagnosekriterien einer AD. Bei der AD kommen diese Symptome jedoch wesentlich seltener und wenn, dann erst im deutlich fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung vor.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen zur DLB sind die AD, im Speziellen ihre Lewy-Körper-Variante,

Tabelle 1: Symptome der Demenz mit Lewy-Körpern nach McKeith [2]

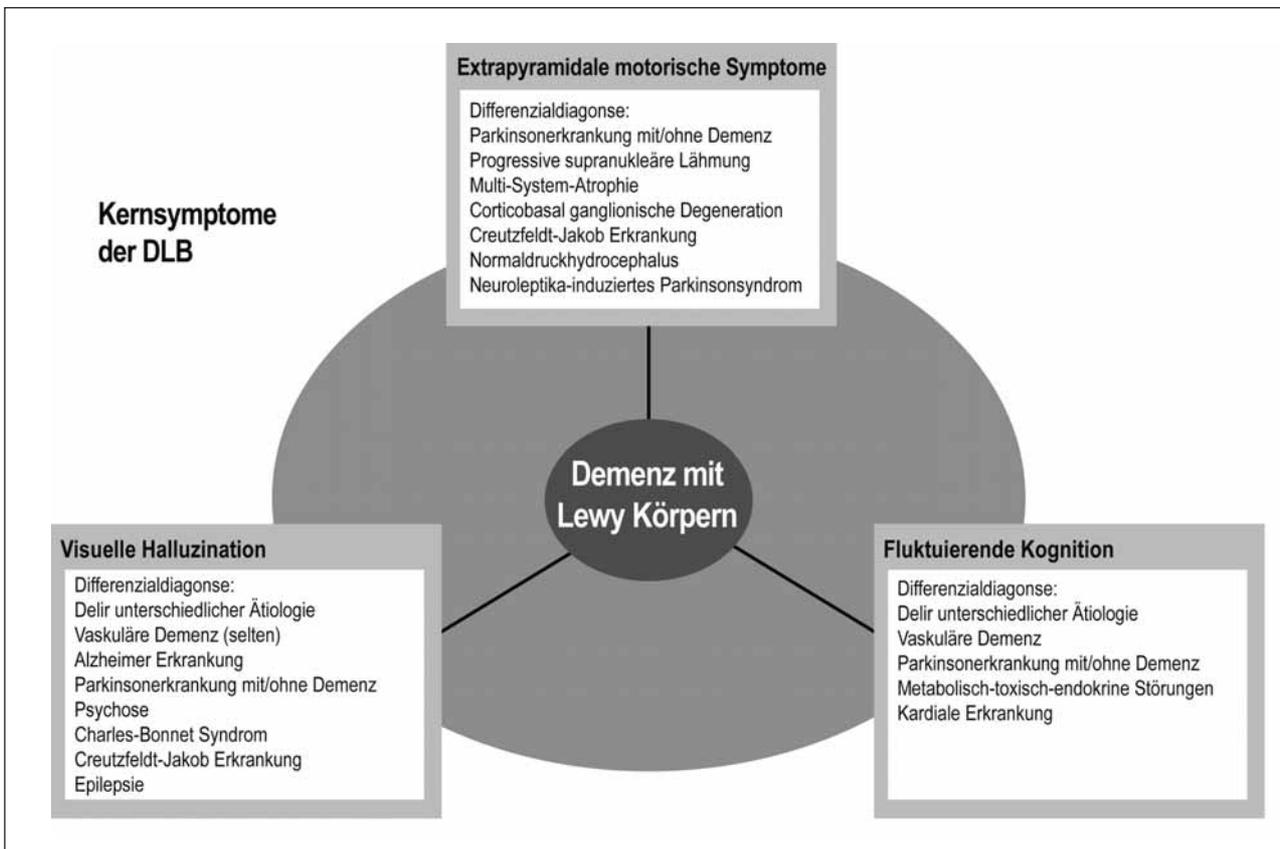


Abbildung 2: Kernsymptome der Lewy Körper Demenz und ihre Differentialdiagnose, modifiziert nach Mosimann [18]

eine höhergradige subkortikale vaskuläre Enzephalopathie mit Demenz, Pseudobulbärparalyse und subkortikaler („pseudoparkinsonistischer“) Gangstörung, die progressive supranukleäre Parese (PSP) (da bei DLB auch Blickparesen beschrieben wurden), die frontotemporale Demenz, wenn sie mit Parkinson-Symptomatik einhergeht (Frontotemporale Demenz mit Enthemmung und Parkinson Symptomatik), der Normaldruckhydrozephalus und, unter Umständen die Hashimoto-Enzephalopathie, die cortikobasale Degeneration (CBD) und die Creutzfeldt-Jakob Erkrankung. Abbildung 2 informiert über die Symptome der DLB und die wichtigsten differentialdiagnostischen Überlegungen [18].

## Bildgebung

In den 2005 überarbeiteten Diagnosekriterien für die DLB [2] wird der Nachweis einer verminderten Dopamin-Wiederaufnahme in den Basalganglien mittels SPECT oder PET als einziges „suggestives“ Imaging Merkmal angeführt, welches bei Vorliegen von bereits einem Kernsymptom (fluktuierende Kognition, visuelle Halluzinationen, Parkinson-Syndrom) die Diagnose einer wahrscheinlichen DLB zuläßt. Weitere bildgebende Merkmale werden lediglich als unterstützende Kriterien eingestuft, da sie unzureichende diagnostische Spezifität aufweisen. Hierzu zählen die relative Integrität von Hippocampus und medialem Temporalappen sowie eine putaminale Atrophie im MRT. Weitere Kriterien sind occipitale Hypoperfusion im SPECT [19] sowie Hypometabolismus in der PET. Andere bildgebende Veränderungen wie Ausmaß und Progressionsrate der generalisierten Hirnatrophie und Schweregrad subkortikaler vaskulärer Läsionen differenzieren nicht zwischen den verschiedenen Demenzformen. Die Herzszintigraphie mittels [<sup>123</sup>I] Metaiodobenzyl-

Guanidin (MIBG) erlaubt eine Quantifizierung der postganglionären sympathischen kardialen Innervation und zeigt eine Reduktion bei DLB gegenüber Alzheimer Patienten. Aus diesem Grund ist auch der MIBG SPECT als Imaging-Kriterium in den DLB Diagnose-Guidelines aufgeführt.

Nachfolgend soll die vorhandene Evidenz zum MRT sowie funktionellen Imaging bei DLB zusammengefaßt werden.

## MR-Tomographie

Der Befund einer temporomesialen Atrophie ist in zahlreichen MRT Studien bei Alzheimer Patienten beschrieben worden. Dennoch ist die temporomesiale Atrophie nicht spezifisch und wird u.a. auch bei vaskulärer Demenz beobachtet. Mehrere MRT-Vergleichstudien haben eine relative Integrität des mesialen Temporalappens bei DLB gegenüber der AD berichtet [2]. In nur einer Studie wurde dagegen eine Atrophie des Putamens bei DLB, nicht aber Alzheimer Patienten beschrieben. Die Volumetrie des Nucleus caudatus ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen DLB und AD. Bislang wurden nur wenige MR-basierte Untersuchungen bei PDD-Patienten durchgeführt. Mittels voxel-basierter Morphometrie konnte eine isolierte Frontalhirnatrophie bei nicht-dementen Parkinson-Patienten gezeigt werden, während bei PDD Patienten darüberhinaus eine temporale, parietale und occipitale Atrophie vorlag, die sich vom Atrophie Muster der DLB Patienten nicht unterschied [20,21]. In letzter Zeit sind subkortikale Marklager-Veränderungen bei degenerativen Demenzen ins Blickfeld gerückt. Die Progressionsdynamik dieser Veränderungen unterscheidet sich bei den verschiedenen degenerativen Demenzen offenbar nicht und korreliert auch nicht mit der Progression der kognitiven Defizite [22].

## SPECT/PET Evidenz

Zur Charakterisierung und Differentialdiagnostik der DLB von anderen Demenzformen wurden die Messung des cerebralen Glukosestoffwechsels mittels [<sup>18</sup>F] Fluoro-Deoxy-D-Glukose (FDG) und PET sowie die Bestimmung der cerebralen Perfusion und der präsynaptischen Dopamintransporter-Verfügbarkeit mit SPECT in klinischen Studien untersucht. Die FDG-PET zeigte bei autopsisch gesicherten Patienten mit DLB und AD hypometabole Bereiche parietotemporal und frontal sowie im posterioren Cingulum. Im Unterschied zur AD war eine signifikante Reduktion des Glukosemetabolismus im occipitalen Kortex bei DLB Patienten auffällig. Anhand dieses Untersuchungsbefundes konnte die DLB von der AD mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 80 % unterschieden werden [23]. Die Verteilung der mit der SPECT gemessenen cerebralen Minderperfusion bei der DLB und AD ist mit den Ergebnissen der FDG-PET vergleichbar. Die Sensitivität und Spezifität der Perfusions-SPECT ist jedoch der der FDG-PET unterlegen.

Durch den Untergang der nigrostriatalen dopaminergen Bahnen kommt es bei der DLB im Unterschied zur AD zu einer verminderten Anspeicherung von Dopamintransporter-SPECT Liganden und [<sup>18</sup>F] Dopa gemessen mit PET. Der Verlust an striataler Bindung von Dopamintransporter Liganden ist bei DLB Patienten mit Parkinson-Syndrom deutlicher als bei der Parkinson-Krankheit [24]

In einer Studie wurde die diagnostische Wertigkeit des Dopamintransporterliganden [<sup>123</sup>I] Ioflupan (FP-CIT) in der Differentialdiagnose der DLB und AD bei pathologisch verifizierten Patienten erhoben [25]. Dabei zeigte die Abnahme der Dopamintransporterverfügbarkeit im Striatum bei DLB Patienten eine Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 100 % in der Diskrimination zur AD

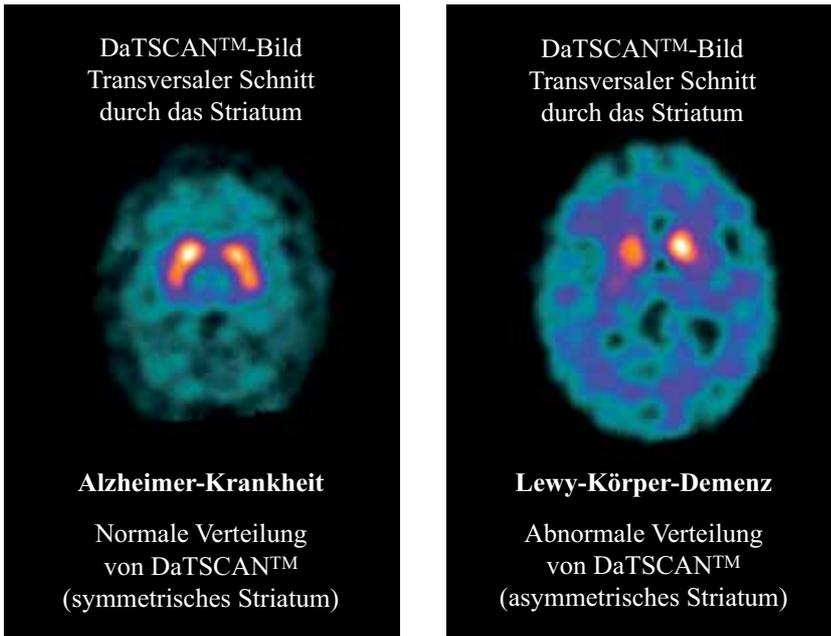


Abbildung 3: Die funktionelle Bildgebung mittels SPECT und 123I-FP-CIT zeigt bei einem DLB Patienten eine deutlich verminderte striatale Dopamintransporterbindung (rechts) verglichen mit einem AD Patienten

Kern- und Stützsymptome der DLB	DLB	PDD	AD
Schwankungen in Kognition und Wachheit (siehe auch Fluktuationsfragen)	ja	ja	kaum
Wiederholt visuelle Halluzinationen ab Demenzfrühstadium (konkret z.B.: Personen, Gegenstände)	ja	ja	nein
Parkinsonsymptomatik (bei DLB selten Tremor)	<b>Parkinson- und Demenzbeginn innerhalb eines Jahres</b>	<b>zumindest 1 Jahr vor Demenzbeginn</b>	im Spätstadium
REM – Schlafstörung	ja	möglich	nein
Schwere Neuroleptika Sensitivität	ja	ja	nein
Visuell-Räumliches Defizit ab Demenzfrühstadium (disproportional schwer)	ja	ja	nein
geringe striatale Dopamintransporter-Aufnahme in SPECT/PET Imaging	ja	ja	nein

Tabelle 2: Differentialdiagnostische Abgrenzung von Lewy-Körper-Demenz (DLB), Parkinson-Demenz (PDD) und Alzheimer-Demenz (AD) anhand von Kernsymptomen und hinweisenden Charakteristika

(Abbildung 3). In einer rezenten Arbeit wird gezeigt dass FP-CIT SPECT die Diagnosegenauigkeit der DLB deutlich gegenüber den rein klinischen Kriterien verbessert [26]. FP-CIT ist zur Zeit der einzige Dopamintransporterligand der als Hilfestellung zur Unterscheidung der DLB von der AD von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassen wurde.

Neben der Messung von cerebralen Stoffwechselalterationen konnte mit der [123I] Metaiodobenzylguanidin (MIBG) SPECT bei 37 Patienten mit klinisch-wahrscheinlicher DLB im Unterschied zu 42 Patienten mit AD eine signifikante Abnahme der postsynaptischen sympathischen Innervation am Myokard festgestellt werden [27].

In dieser Studie, die bei Patienten ohne pathologische Diagnoseverifikation durchgeführt wurde, erreichte die MIBG SPECT eine Sensitivität und Spezifivität von 100 %.

Zusammenfassend konnte mit der Dopamintransporter-SPECT und FDG-PET eine hohe diagnostische Sicherheit in der Zuordnung bei autopsisch-gesicherter DLB und AD erzielt werden. Die diagnostische Wertigkeit der MIBG-SPECT kann aufgrund des Fehlens von postmortem-gesicherten Studien nicht abschließend beurteilt werden. Es ist anzumerken, dass die Befunde der hier beschriebenen nuklearmedizinischen Verfahren bei relativ kleinen Fallzahlen erhoben wurden. Eine auf populationsbasierten Daten basierende Empfehlung kann deshalb nicht gegeben werden.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz empfehlen wir gemäß den internationalen DLB Diagnose-Kriterien neben einer 1.5 T-Schädel-MRT-Untersuchung zum Ausschluss symptomatischer Demenzursachen die Anwendung einer DAT SPECT-Untersuchung bei Demenz-Patienten mit klinischem Verdacht auf DLB. Ein generelles DAT SPECT-Screening aller Patienten mit Verdacht auf ein degeneratives Demenz-Syndrom

ist nicht indiziert. Der Nachweis einer dopaminergen Dysfunktion erhärtet die klinische Verdachtsdiagnose DLB vor allem dann, wenn klinische Symptome eines Parkinson-Syndroms fehlen oder gering ausgeprägt sind. Die weiteren bildgebenden Verfahren inklusive spezialisierte MRT-Methoden oder MIBG-Szintigraphie sind noch nicht ausreichend etabliert, sodass keine generelle Empfehlung für die Anwendung in der Routine ausgesprochen werden kann.

### Differentialdiagnose im ambulanten Bereich

Die Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose der DLB, PDD und AD wurden in den vorangehenden Abschnitten deutlich gemacht. Die Autoren des Konsensusstatement geben daher in Tabelle 2 eine Hilfestellung zur klinischen Abgrenzung von DLB, PDD und AD anhand von Kernsymptomen und auf die Diagnose DLB hinweisenden Charakteristika und präsentieren in Tabelle 3 einen kurzen, einfach zu handhabenden systematischen Erhebungsbogen für den Einsatz im ambulanten Bereich mit dem Ziel, die klinische Abgrenzung der DLB von der AD zu unterstützen. Grundlage für die differentialdiagnostischen Überlegungen ist das Vorliegen eines progredienten kognitiven Abbaues. Der Bogen ist nicht validiert.

### Therapie

Das Management der DLB ist komplex, weil – ähnlich wie bei der PDD – die Therapieziele vielfältig sind. Eine der Herausforderungen für die Behandlung besteht darin, dass durch medikamentöse Therapie eines Zielsymptoms ein anderes Schlüssel-symptom der Erkrankung verschlechtert werden kann. Die Therapie der motorischen Symptome kann zur

**Patientenetikette:**  
**Datum:**

<b>Kernsymptome der DLB</b>	<b>Typische Merkmale</b>	<b>vorhanden</b>
Schwankungen in Kognition und Wachheit (siehe Fluktuationsfragen)	Dauer Minuten bis Tage Aufmerksamkeit Orientierung Konzentration Kommunikation Bewusstsein/Wachheit	
Wiederholt visuelle Halluzinationen ab Demenzfrühstadium	Konkret Personen, Tiere, Gegenstände	
Parkinsonsymptomatik	Parkinson- und Demenzbeginn innerhalb eines Jahres (siehe auch Erklärung zur 1-Jahres Regel) , selten Tremor	
<b>Stützsymptome der DLB</b>	<b>Typische Merkmale</b>	<b>vorhanden</b>
REM - Schlafstörung	Heftiges Schlagen/Stoßen mit Armen u Beinen während des Schlafens u.U. mit Verletzungsgefahr für Patient und Partner; Schlafunterbrechungen ohne andere Erklärung	
Schwere Neuroleptika Sensitivität	schwerwiegende Beeinträchtigung der Motorik mit Fallneigung, Beeinträchtigung der Orientierung und Wachheit bis zum Koma	
Visuell-räumliches Defizit ab Demenzfrühstadium	disproportional schlechte Leistungen zum kognitiven Gesamtstatus bei visuell-räumlichen Testaufgaben, z.B. Kopieren der Figur im MMSE	
geringe striatale Dopamintransporter-Aufnahme in SPECT/PET Imaging	Verminderte Dopamintransporter Bindung im Striatum, besondere Betonung im Bereich des Putamen	

**AUSWERTUNG:**  
**DLB wahrscheinlich:** 2 Kernsymptome oder 1 Kern- + 1 Stützsymptom  
**DLB möglich:** nur 1 Kernsymptom oder nur 1 Stützsymptom

**Erklärung zur 1-Jahres Regel:**  
 Die Zeitgrenze mit einem Jahr, innerhalb dessen Demenz auftreten muss, um die klinischen Kriterien für DLB nach McKeith zu erfüllen, entspringt dem Bestreben, möglichst nur Patienten mit DLB zu erfassen, etwa für Studien. In der Praxis schließt ein Auftreten der kognitiven Symptomatik mit etwas längerem zeitlichem Abstand nach Beginn der Parkinsonsymptome, bei ansonsten typischer Symptomatik, das Vorliegen einer DLB nicht sicher aus.

<b>Fluktuationsfragen</b> (Zur Dokumentation der Symptomschwankungen)	<b>vorhanden</b>
PatientIn hat Episoden mit unklarem Gedankenfluss (unlogische und verworrene verbale Mitteilungen)	
PatientIn hat wiederholt Tageslethargie (döst vor sich hin, trotz ausreichendem Nachtschlaf davor)	
PatientIn schläft tagsüber (vor 19.00 h) mehr als 2 Stunden (trotz ausreichendem Nachtschlaf davor)	
PatientIn starrt oft längere Zeit vor sich hin	
<b>DLB-Hinweis wenn 3-4 Fragen mit JA beantwortet sind</b>	

Mayo Fluctuation Scale (Neurology 2004;62: 181)

Tabelle 3: Klinischer Erhebungsbogen bei progredienter Demenz zur Differentialdiagnose DLB/Alzheimer Demenz (Anamneseergänzung für die Patientendatei, nicht validiert)

Verschlechterung der neuropsychiatrischen Symptomatik führen, umgekehrt aber die Behandlung psychotischer Symptome motorische Symptome verschlechtern. Die Konsequenz dieser speziellen Therapiesituation besteht in der Notwendigkeit zu einer exakten Definition des Zielsymptoms, das zuerst behandelt werden soll, mit einer dann folgenden seriellen Intervention. Das bedeutet, dass Interventionen nacheinander mit genügend langen Zeitabständen zur Abschätzung der Therapieantwort und nicht parallel erfolgen sollen.

Folgender Stufenplan ist bei Therapieeinleitung zu empfehlen [18]:

1. Identifikation des Schlüsselsymptoms;
2. Erhebung der kognitiven, extrapyramidalen und neuropsychiatrischen Symptome,
3. Nicht-pharmakologische Interventionen
4. Pharmakologische Therapie

Reduktion von Polypharmakotherapie, Ausrichtung auf das Schlüssel-symptom, und sorgfältiges Follow-up sind wichtige Voraussetzungen beim Einsatz jeder medikamentösen Therapie.

### Nicht-pharmakologische Interventionen

Trotz Fehlens systematischer Untersuchungen ist in Analogie zu anderen Demenzerkrankungen eine positive Wirkung stimulierender Methoden und ausreichender sozialer Interaktion anzunehmen. Hör- und Sehschwächen sollten wenn möglich korrigiert werden, da diese Faktoren ebenso wie interkurrente Effekte, Dehydrierung oder metabolische Störungen bei der Entstehung von psychotischen Symptomen eine Rolle spielen. Auf Sturzgefahren im Wohnbereich der Patienten bzw. eine entsprechende Unterstützung durch Gehhilfen oder Hilfspersonen ist zu achten. Langsames Aufrichten sowie

Kompressionsstrümpfe können eine Rolle bei der Vermeidung orthostatisch bedingter Stürze und Synkopen spielen.

### Pharmakologische Interventionen

Der potentielle Nutzen einer Therapie ist sorgfältig gegen das allfällige Risiko abzuwägen. Alle anticholinerg wirksamen Substanzen sollen vermieden werden, dazu gehören Neuroleptika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, anticholinerge Parkinsonmittel und Spasmolytika. Die drei Schlüsselsymptome, die medikamentöser Therapie zugänglich sind, sind die motorischen, die kognitiven und neuropsychiatrischen Folgen der Erkrankung.

#### A. Therapie der motorischen Symptome (*Antiparkinsontherapie*)

Monotherapie mit L-Dopa ist zu bevorzugen, weil unter dieser Medikation das geringste Risiko einer Induktion oder Verschlechterung psychotischer und kognitiver Probleme besteht. COMT-Hemmer, die zu einer Verlängerung der L-Dopa-Wirkung führen, ohne ein eigenständiges psychotogenes Potential zu besitzen, können bei motorischen Fluktuationen eingesetzt werden. Nur in ausgewählten Fällen, bei jüngeren Patienten und bei milder Symptomatik sind ergänzend kleinere Dosen von Dopaminagonisten sinnvoll. Anticholinergika müssen in jedem Fall vermieden werden.

#### B. Therapie der kognitiven und neuropsychiatrischen Symptome

##### Cholinesterasehemmer

Cholinesterasehemmer sind effektiv und relativ sicher in der Therapie kognitiver, aber auch neuropsychiatrischer Symptome bei DLB. Die

typischen vegetativen Nebenwirkungen (Nausea, Inappetenz, Erbrechen) sind jedoch zu beachten.

Neben einigen kleinen Pilotstudien wurde die Wirksamkeit von Rivastigmin (12mg/Tag) in einer großen plazebokontrollierten Studie bei 120 PatientInnen über 20 Wochen untersucht. Rivastigmin-behandelte PatientInnen zeigten im Vergleich zu Placebo signifikante Besserungen bezüglich Apathie, Angst, Verwirrtheit und Halluzinationen. Die Unterschiede für globale klinische Änderung und MMSE waren nicht signifikant im Vergleich zur Placebogruppe [28]. Eine spätere Subanalyse zeigte Hinweise darauf, dass bei Patienten mit Halluzinationen die Verbesserungen im Bereich der Aufmerksamkeit deutlicher waren als bei nicht halluzinierenden Patienten [29], und eine prospektive Studie bestätigte signifikant bessere kognitive Ergebnisse bei halluzinierenden Patienten [30]

Ähnliche Effekte zeigte Rivastigmin bei PDD. In einer großen plazebokontrollierten, doppelblinden Studie mit 541 Patienten bestand signifikant bessere Wirksamkeit bezüglich Kognition, Verhaltensauffälligkeiten und globalem klinischem Eindruck. Auf der Unified Parkinson's Disease Rating Skala (UPDRS) kam es zu keiner Verschlechterung der Motorik, allerdings berichteten signifikant mehr mit Rivastigmin als mit Placebo behandelte Patienten über Tremor als Nebenwirkung [31].

Für Donepezil gibt es bei der Parkinsondemenz eine kleine randomisierte, plazebokontrollierte Crossover-Studie. Unter 10 mg Donepezil kam es zu einer signifikanten Besserung im Mini Mental State Examination (MMSE) Score und im Caregiver Interview Based Impression of Change Score gegenüber Placebo, während sich das Neuropsychiatric Inventory nicht signifikant unterschied. Die UPDRS-Skala zeigte auch hier keine motorische Verschlechterung unter dem Cholinesterasehemmer [32].

Bei DLB wurde Donepezil in mehreren offenen Studien und Fallberichten untersucht, die Hinweise auf kognitive Verbesserungen aber auch auf mögliche motorische Verschlechterungen ergaben.

Insgesamt reichen die bisher veröffentlichten Donepezil-Daten in der Indikationsstellung DLB und PDD nicht an die Qualität der Rivastigmin-Studien heran, sodass Rivastigmin in diesen Indikationen als Mittel erster Wahl gilt [33]. Dies wird auch durch EU-Zulassung von Rivastigmin bei der PDD dokumentiert.

Da die Therapie mit Cholinesterasehemmern sich bei Patienten mit DLB auch günstig auf die psychotischen Symptome auswirkt, ist es wahrscheinlich – wenngleich der wissenschaftliche Nachweis bisher nicht geführt wurde –, dass zum Teil damit Neuroleptika eingespart werden können.

Die antipsychotischen Effekte sind aber bei floriden psychotischen Symptomen meist nicht ausreichend, um mit Cholinesterasehemmern das Auslangen zu finden.

### Neuroleptika

Bei psychotischen Symptomen und Verhaltensstörungen wird – analog zu ähnlichen Problemen beim M. Parkinson und anderen Demenzformen – folgender Stufenplan empfohlen:

1. Auslösende Faktoren beseitigen: z.B. Infektionen, Dehydratation, primäre Schlafstörungen, aber auch chronische Faktoren, wie Sehschwäche oder Hörmindering.
2. Medikamentöse Faktoren berücksichtigen: Sedativa, Anxiolytika, anticholinerg wirksame Medikamente (z.B. Antidepressiva, den M. Detrusor vesicae hemmende Substanzen)
3. Absetzen von Antiparkinsonmitteln mit hohem psychotogenem Risiko in folgender Reihenfolge:
  - Anticholinergika,

- Amantadin,
  - MAO-B Hemmer
  - Dopaminagonisten,
  - gegebenenfalls Reduktion von L-Dopa
4. Cholinesterasehemmer, bevorzugt Rivastigmin
  5. Atypische Neuroleptika

Klassische Neuroleptika wie z.B. Haloperidol sind bei allen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen grundsätzlich kontraindiziert. Dies gilt allerdings in ganz besonderem Ausmaß für diejenigen Patienten, die die klinisch-diagnostischen Kriterien für DLB erfüllen. In dieser Patientengruppe werden auf die Einnahme von Neuroleptika häufig schwerwiegende Beeinträchtigungen der Motorik mit Fallneigung, vor allem aber auch des Orientierungs- und Wachheitsgrades bis hin zu komatösen Zuständen beobachtet. Eine neuropathologisch gesicherte Studie berichtete das Auftreten dieser als Neuroleptika-Sensitivität bezeichneten Reaktion bei 13 von 30 Patienten [34]. Auch ein malignes Neuroleptika-Syndrom wurde bei DLB-Patienten beobachtet. Neuroleptika-Sensitivität ist zwar ein differentialdiagnostisches Charakteristikum der DLB gegenüber der AD, ein Einsatz von Neuroleptika zur diagnostischen Zwecken ist aber strikt abzulehnen. Die Mortalität bei Neuroleptikagabe ist bei DLB PatientInnen auf das 2-3-Fache erhöht.

Auch die atypischen Antipsychotika sind nur nach genauer Nutzen/Risiko-Abwägung einzusetzen. Es gibt zum Einsatz von atypischen Neuroleptika bei DLB-Patienten mit psychotischen Symptomen bislang relativ wenige Daten aus randomisierten Studien.

Clozapin gilt als eines der Neuroleptika der Wahl bei psychotischen DLB-Patienten. Dies beruht einerseits auf Hinweisen auf Effektivität in anekdotischen Berichten und in der klinischen Praxis, andererseits auf Analogieschlüssen zu den Ergebnis-

sen bei der Parkinson-Psychose, wo neben mehreren offenen Studien eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie über 14 Monate gute antipsychotische Wirksamkeit nachweisen konnte [35]

Clozapin dürfte von allen derzeit erhältlichen Neuroleptika die Parkinsonsymptomatik am wenigsten verschlechtern. Wegen des Risikos einer Agranulozytose ist jedoch unter jeder Clozapin-Therapie engmaschiges Monitoring (entsprechend den Angaben des Herstellers) erforderlich.

Quetiapin ist mit Clozapin pharmakologisch eng verwandt. Zahlreiche offene, unkontrollierte Studien zeigen Hinweise auf antipsychotische Wirksamkeit bei Parkinson-assoziierten Psychose mit oder ohne Demenz, mit unterschiedlichem aber meist geringem Auftreten einer unerwünschten Wirkung auf die Motorik. Bei PDD gibt es häufiger Hinweise auf motorische Verschlechterungen unter Quetiapin als bei nicht-dementen Parkinson-Patienten.

Es besteht kein Agranulozytoserisiko, allerdings steht ein wissenschaftlich belegter Wirkungsnachweis noch aus. Mittlerweile liegen zwei randomisierte, kontrollierte Studien bei Parkinson-Krankheit vor, die keine signifikante antipsychotische Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo nachweisen konnten. Auch die motorischen Symptome verschlechterten sich nicht. Eine endgültige Beurteilung des Stellenwertes von Quetiapin ist aber aufgrund eher kleiner Fallzahlen und niedriger verwendeter Dosierungen in diesen beiden Studien noch nicht möglich [36, 37].

Bei DLB gibt es zu Quetiapin nur offene, unkontrollierte Studien und Fallserien, die unter Dosierungen von meist 50 mg/Tag großteils signifikante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsstatus berichteten [38, 39].

Für Olanzapin liegt eine plazebokontrollierte Studie bei 29 DLB-Patienten mit visuellen Halluzinationen vor [40]. Signifikante neuropsy-

chiatrische Effekte ohne motorische und kognitive Verschlechterung bestanden für Dosierungen von 5mg und 10mg. In mehreren kontrollierten Studien bei der Parkinson-assoziierten Psychose (und auch bei nicht-psychotischen, dyskinetischen PatientInnen) hat sich Olanzapin allerdings wegen massiver motorischer Verschlechterung nicht bewährt und sollte daher bei Parkinson – und DLB-PatientInnen in der Regel vermieden werden.

Für Risperidon und Aripipazol liegen wenige Daten vor, motorische Verschlechterungen bei Parkinsonpatienten wurden beschrieben. Beide Substanzen sind, wenn überhaupt, nur mit größter Vorsicht bei degenerativen Parkinsonsyndromen einsetzbar. Auf allgemeine Warnhinweise und Dokumentationspflicht bei Neuroleptikagabe wird verwiesen [33].

### C. Therapie anderer klinischer Probleme

Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD):

RBD tritt bei Synucleinopathien häufig auf, einschließlich M. Parkinson, DLB und MSA, und es bestehen Hinweise auf eine besonders hohe Prävalenz bei DLB-Patienten. Wenn die im Schlaf auftretenden Verhaltensänderungen störend sind, ist eine medikamentöse Therapie indiziert. Hier hat sich Clonazepam in einer abendlichen Dosis von 0.5-1 mg bewährt, allerdings gibt es keine spezifischen Studien zu RBD bei M. Parkinson oder DLB.

### Autonome Dysfunktion

Hier liegen keine Studien speziell über DLB vor, und das Management richtet sich nach den Erfahrungen mit autonomer Dysfunktion bei M. Parkinson und anderen Grunderkrankungen.

- Orthostatische Regulationsstörung: Allgemeinmaßnahmen um-

Management der DLB		
Klinisches Problem	Optionen	Evidenzgrad
Kognitive Dysfunktion	CHE-Hemmer (Rivastigmin)	1
	Training/nicht-medikamentöse Maßnahmen	3
Psychose/Verhaltensstörung	CHE-Hemmer	1
	Atypische Neuroleptika	3
Depression	SSRIs	3
Parkinsonismus	L-Dopa ± COMT-Hemmer	3
	Physiotherapie	3
RBD	Clonazepam	3
Autonome Dysfunktion	Midodrin, Tolterodin, Trosipiumchlorid, Sildenafil, Diät, Stützstrümpfe	3

Tabelle 4: Übersichtsdarstellung zur Therapie der Lewy Körper Demenz [38]

fassen ausreichende Flüssigkeitszufuhr, mehrere kleine Mahlzeiten, langsames Aufrichten aus dem Liegen oder Sitzen und Kompressionsstrümpfe. Domperidon kann durch eine medikamentöse Parkinsontherapie bedingte Hypotonie bessern. Midodrin ist ein Alpha-Rezeptoren-Agonist mit Wirkung auf das periphere Gefäßsystem. Mehrere kleine Studien zeigten Hinweise auf Wirksamkeit, jedoch können hypertensive Werte auftreten. Zu Fluodrohydrocortison liegt bei M. Parkinson eine offene Studie vor, die relevante Blutdruckanstiege zeigte. Weitere Möglichkeiten umfassen Yohimbin, Etilefrin und Indomethacin.

- Blasenfunktionsstörungen: Medikamentöse Maßnahmen bei Urge-Symptomatik oder häufigem Harndrang umfassen die anticholinerg wirksamen Substanzen Oxybutinin and Tolterodin. Diese hemmen eine Detrusorhyperreflexie, wobei das Risiko einer Restharnbildung besteht. Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen

wie Sedierung und Zunahme von Verwirrtheit und Kognitionsstörung ist gerade bei dementen Patienten zu bedenken, und ein Einsatz bei DLB-Patienten sollte nur mit größter Vorsicht versucht werden. Einmalkatheterisierung oder das Anlegen eines suprapubischen Katheters können Alternativen sein. Andere mögliche Ursachen wie Prostatahyperplasie oder Medikamentennebenwirkungen müssen bedacht werden. Auch die primäre motorische Einschränkung kann zum Problem beitragen. Eine zusammenfassende Darstellung der medikamentösen Therapie bei DLB nach Schlüsselsymptom und Evidenzgrad wird in der Tabelle 4 gegeben [41].

*Dieses Projekt wurde durch einen Unrestricted Grant von GE HEALTHCARE Handels GmbH und Novartis Pharma GmbH unterstützt.*

## Referenzen

- [1] Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 20(10), 1255–1263 (2005).
- [2] McKeith I, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65, 1863-1872 (2005).
- [3] Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 2229-2237 (2003).
- [4] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 60, 387-392 (2003).
- [5] Mayeux R, Stern Y, Rosenstein R et al. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 45, 260-262 (1988).
- [6] Mayeux R, Chen J, Mirabello F et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 40, 1513-1517 (1990).
- [7] Mayeux R, Denaro J, Hermengildo N et al. A population based investigation of Parkinson's disease with and without dementia: relationship to age and gender. *Arch Neurol* 49, 492-497 (1992).
- [8] Hughes TA, Ross HF, Musa S et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-1602
- [9] Kosaka K, Yosimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree—a new disease? *Clin Neuropathol* 3, 85-192 (1884).
- [10] Attems J, Quass M, Jellinger KA. Tau and alpha-synuclein brainstem pathology in Alzheimer disease: relation with extrapyramidal signs. *Acta Neuropathol (Berl)* 113, 53-62 (2007).
- [11] Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ. Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J Neurosci* 27, 1405-1410 (2007)
- [12] Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, Thal LJ, Corey-Bloom J. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 60, 1586-1590 (2003)
- [13] Uchikado H, Lin WL, DeLucia MW, Dickson DW. Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 65(7), 685-697 (2006).
- [14] Jellinger KA, Attems J. Does striatal pathology distinguish Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies? *Acta Neuropathol (Berl)* 112, 253-260 (2006).
- [15] D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 17, 137-145 (2004).
- [16] Bonelli SB, Ransmayr G, Stefflbauer M, Lukas T, Iampl C, Deibl M. L-Dopa responsiveness in dementia with Lewy-bodies, Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 63, 376-378 (2004).
- [17] Del-Ser T, Munoz DG, Hachinski V. Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's and diffuse Lewy body disease. *Neurology* 46, 682-686 (1996).
- [18] Mosimann UP, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies—diagnosis and treatment. *Swiss Med WKLY* 133, 131-141 (2003).
- [19] Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK et al. Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99Tc-ECD and 123I-β-CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. *Eur J Nucl Med* 24, 320-325 (1996).
- [20] Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 127, 791-800 (2004).
- [21] Brenneis C, Wenning GK, Egger KE, Schocke M, Trieb T, Seppi K, Marksteiner J, Ransmayr G, Benke T, Poewe W. Basal forebrain atrophy is a distinctive pattern in dementia with Lewy bodies. *Neuroreport.* 15(11), 1711-1714 (2004).
- [22] Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ et al. Progression of white matter hyperintensities in Alzheimer disease, dementia with lewy bodies, and Parkinson disease dementia: a comparison with normal aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 14, 842-849 (2006).
- [23] Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol.* 50, 358-365 (2001).
- [24] Ransmayr G, Seppi K, Donnemiller E, Luginger E, Marksteiner J, Riccabona G, Poewe W, Wenning GK. Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med.* 28(10), 1523-1528 (2001).
- [25] Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, Livingston G, Ince P, McKeith IG, Katona CL. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 73, 134-140 (2002).
- [26] McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al: Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet* published online February 27, 2007
- [27] Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, Noguchi-Shinohara M, Matsumoto Y, Nakajima K, Yamada M. Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology.* 27;66, 1850-1854 (2006).
- [28] McKeith I, Del-Ser T, Spano PF, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 356, 2031-2036 (2000).
- [29] McKeith IG, Wesnes KA, Perry E, Ferrara R. Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18, 94-100 (2004).
- [30] Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP, Aarsland D, Hsu C, Lane R. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21, 1899-1907 (2006).
- [31] Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 351(24), 2509-2518 (2004).
- [32] Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 72(6), 708-712 (2002).
- [33] Alf C, Bancher C, Benke T, K. Berek, T. Bodner, A. Croy, P. Dal-Bianco, P. Fischer, G. Fruhwürth, G. Gatterer, J. Grossmann, H. Hinterhuber, D. Imarhiagbe, P. Kapeller, M. Krautgartner, A. Jaksch, K. Jellinger, M. Kalousek, G. Ladurner, F. Leblhuber, A. Lechner, A. Lingg, J. Marksteiner, T. Nakajima, G. Psota, M. Rainer, G. Ransmayr, F. Reisecker, R. Schmidt, J. Spatt, T. Walch, A. Walter, J. Wancata, A. Winkler. Consensus statements "Dementia" of the Austrian Alzheimer Society - Update 2006. *Neuropsychiatr* 20 (4), 221-231 (2006).
- [34] McKeith IG, Ballard CG, Harrison RW. Neuroleptic sensitivity to risperid-

- done in Lewy body dementia. *Lancet*. 346 (8976),699 (1995)
- [35] Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 340, 757-763 (1999).
- [36] Ondo WG, Tintner R, Dat Young K, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease *Mov Disord* 20, 958-963 (2005).
- [37] Rabey JM, Prokhorov T, Miniowitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: A double-blind labeled study of 3 months' duration *Mov Disord*, e-pub ahead of print.
- [38] Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, Shimizu T. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27, 549-553 (2003).
- [39] Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 63, 513-515 (2002).
- [40] Cummings JL, Street J, Masterman D, Clark WS. Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 13, 67-73 (2002).
- [41] Poewe W. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 20(Suppl 12), 77-82 (2005).

Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt  
Neurologische Universitätsklinik Graz  
Medizinische Universität Graz  
reinhold.schmidt@meduni-graz.at

## Bipolare Erkrankungen

Armand Hausmann

*Univ.-Klinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck*

*Tagesklinik für Affektive Erkrankungen, Labor für Transkranielle Magnetstimulation*

Die Spezialisierung im Rahmen des breiten Betätigungsfelds der Psychiatrie schreitet rasch voran. Diese ist vielfach getriggert durch eine immer differenziertere Forschung beispielsweise im Bereich Therapie und Epidemiologie. Die bipolare Erkrankung hat eine solche Explosion des Wissens, in den letzten zehn Jahren erfahren. Dies betrifft nicht nur psychopharmakologische Strategien in der Akut- und Erhaltungstherapie, sondern auch, derzeit leider noch in weniger großem Ausmaß, psychotherapeutische Interventionsformen. Über Jahrzehnte waren kontrollierte Studien in diesem Bereich vernachlässigt worden. Beispielsweise wurde von Bowden und Mitarbeitern im Jahr 2000 eine Langzeittherapie-Studie zu Valproat versus Lithium publiziert, nachdem über 25 Jahre keine kontrollierte Studie in der Rezidivprophylaxe durchgeführt worden war. Die Anwendung breiterer diagnostischer Kriterien als es im DSM oder ICD erlaubt sind, sowie die Entwicklung des bipolaren Spektrums erhöhte die Prävalenz bipolarer Störungen teilweise zuungunsten der unipolaren Depression.

Um dem erwachenden Interesse in die Erkrankung zu begegnen, wurde in Österreich durch Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl die „Österreichi-

sche Gesellschaft für Bipolare Erkrankungen“ (ÖGBE) vor wenigen Jahren gegründet. Die Aufgabe dieser Gesellschaft besteht nach außen zu sensibilisieren und nach innen Forschung im Bipolar-Bereich in Österreich zu koordinieren. In Kürze wird neben der von Dr. Moritz Mühlbacher bereits initiierten Webseite die Homepage der ÖGBE freigeschaltet werden.

In dieser Ausgabe der Neuropsychiatrie haben wir versucht eine interessante Mischung aktueller Themen aufzubereiten. Diese Ausgabe umfasst die derzeit kontroversiell diskutierten Themenbereich wie bipolare Störung im Kinder- und Jugendalter, und die Anwendung von Antidepressiva bei bipolaren Erkrankungen. Arbeiten über die derzeitigen in Verwendung stehenden Stimmungsstabilisatoren sowie deren Kombinationstherapie zugrunde liegende Rationale setzen sich mit der schwierigen Langzeittherapie auseinander. Neuropsychologische Korrelate der Erkrankung, sowie eine Übersicht über psychotherapeutische Interventionen und eine Originalarbeit zur Qualität der im Internet angebotenen Informationen runden den Themenbereich ab.

Spannend werden die nächsten Jahre, da für das Jahr 2012 die Herausgabe des DSM V sowie für das

Jahr 2015 das neue ICD-11 geplant sind. Vielleicht sehen unsere derzeitigen diagnostischen Gepflogenheiten nachher anders aus. Wenn wir heutzutage mehr von psychiatrischen Erkrankungen wissen, dann ist dies, weil wir auf den Schultern unserer Vorgänger stehen. Wilhelm Wundts (1832-1920) Ausspruch "Wir sind alle Epigonen" hat auch heute noch Gültigkeit.

Den Professoren Meise und Hinterhuber gilt mein Dank dieses Heft ermöglicht zu haben. Den Editoren möchte ich gratulieren zur Aufnahme der Neuropsychiatrie ins PubMed.

Ich wünsche allen Interessenten ein vergnügliches Lesen.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann

Medizinische Universität Innsbruck  
Univ.-Klinik für Psychiatrie  
Tagesklinik für Affektive Erkrankungen  
Labor für Transkranielle Magnetstimulation  
armand.hausmann@i-med.ac.at

Österreichische Internetadressen  
www.oegbe.at  
www.bipolar.at  
www.buendnis-depression.at

# Bipolare Störungen im Fokus

Armand Hausmann<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Universität Innsbruck

<sup>2</sup> Tagesklinik für Affektive Erkrankungen der Univ.-Klinik für Psychiatrie Innsbruck

## Schlüsselwörter:

Bipolares Spektrum – Temperament – Komorbiditäten – Prävalenz

## Key words:

Bipolar spectrum – temperament – comorbidities – prevalence

*Wir glauben nicht mehr an manisch-depressive „Mischzustände“.*

Kurt Schneider „Klinische Psychopathologie“ Thieme 1967 [52]

## Bipolare Störungen im Fokus

Bipolare Erkrankten sind hoch rezidivierende, unter-diagnostizierte und unter-behandelte Erkrankungen. Unsere Sicht der Bipolaren Störung änderte sich im letzten Jahr paradigmatisch von einer, im Vergleich zur Schizophrenie, als eher benigne eingestuften Erkrankung, zu einer Störungen, mit hohen Raten an psychosozialen und kognitiven Dysfunktionalitäten, welche von einer hohen Anzahl an psychiatrischen und somatischen Komorbiditäten begleitet wird. Das Bipolare Spektrum wie vor allem von Hagop Akiskal sowie von Jules Angst vertreten, erweiterte die Prävalenz bipolarer Erkrankungen von 1 bis 5 % oder mehr. Es scheint, dass in dieser Erkrankung der alte

epistemologische Konflikt zwischen einem ideographischen und einem nomotetischen Zugang in psychiatrischen Erkrankungen erwacht.

## Focussing on Bipolar Disorder

Bipolar disorder is a recurrent, highly disabling under-recognized and under-treated disease. Our view upon bipolar disorder changed paradigmatically from a disorder formerly seen as a rather benign disease as compared to schizophrenia, to a disease with inherent cognitive, psychosocial and emotional disabilities going along with high suicide-rates and high rates of psychiatric and somatic comorbidities. The concept of a bipolar spectrum as represented by Jules Angst and Hagop Akiskal challenges current operationalized diagnostic criteria as exemplified by DSM and ICD. This concept enlarges the prevalence of bipolar disorder from formerly 1 to 5 % or more of the general population. It seems even that the old epistemic conflict between ideographic and taxonomic approaches in psychiatry, celebrates a revival.

## Bipolare Störungen im Fokus

Bipolare Störungen sind rezidivierende Erkrankungen. 5 % erleben nur eine Episode. 15 bis 20 % aller Patienten durchleben einen chronischen Ver-

lauf [58]. Seit Dunner et al. [27] über hohe Suizidalität in dieser Gruppe berichtete, fand diese Ansicht auch anderswo Bestätigung [34,51]. Angst und Mitarbeiter fanden über einen Beobachtungs-Zeitraum von fast 40 Jahren eine Suizid-Rate in der Zürich Kohorten-Studie, von 29,3 % bei unbehandelten Bipolar-Patienten vs. 6,4% bei behandelten Patienten [15]. Diese Daten widersprechen einer verbreiteten Meinung dass die bipolare Störung eine benigne Erkrankung sei, und dass sich die Erkrankung „ausbrennt“. Eine Akut- und Langzeit-Behandlung sind dringend angesagt.

Auch wenn das Wissen über bipolare Störungen sich in den letzten Jahren explosionsartig vermehrt hat, so ist das Wissen in der Allgemeinbevölkerung, zumindest was die von den Professionisten gebräuchliche Terminologie angeht, eher rudimentär.

## Was ist eine Bipolare Störung?

So untersuchten Angermeyer et al. [13] diese Frage anhand einer telefonischen Zufallsstichprobe Januar 2005 (n = 1006). Sie stellten die Frage: Was ist eine Bipolare Störung? Ich lese Ihnen dazu vier Möglichkeiten vor. Bitte wählen Sie die nach Ihrer Meinung richtige Erklärung. 1. Eisschmelze an Nord und Südpol infolge der Erwärmung. 2. Andere Bezeichnung für elektrischen Kurzschluss. 3. Psychische Krankheit. 4. Schlechtwetterfront. 5. Weiss nicht? Das Resultat war ernüchternd. Mit

61 % der Antworten führte die Eismelze die Hitliste an. Es folgten die Schlechtwetterfront (16,5 %), und der elektrische Kurzschluss (11%) sowie „ich weiß nicht“ (6,5 %). Kurz vor denjenigen die keine Angaben machten (0,6 %) lag mit 4,6 % die richtige Antwort, dass es sich um eine psychische Erkrankung handelt. Auch die Aufbereitung nach soziodemographischen Daten erklärte nur 4 % der Varianz. Ein einziger statistisch signifikanter Zusammenhang ergab sich bei der Gruppe der Abiturabsolventen. Diese hielten signifikant häufiger die Bipolare Störung für einen elektrischen Kurzschluss. So scheint Bildung nicht immer vor Irrtümern zu schützen. Interessant wäre natürlich der Vergleich mit dem Wissen was eine „Manisch-Depressive Erkrankung“ ist, gewesen, da vermutet werden kann, dass diese Begrifflichkeit eher in der Allgemeinbevölkerung verankert ist als der Begriff einer „Bipolaren Störung“.

### Subsyndromale Symptome

In den Mittelpunkt klinischer Beobachtungen ist in den letzten Jahren die Erkenntnis gerückt, dass viele Patienten zwar eine syndromale Genesung erreichen, d.h. dass diese nicht mehr die Kriterien zur Definition einer Manie oder Depression nach ICD oder DSM erfüllen, dass diese trotzdem oft Residualsymptome aus beiden Auslenkungen zeigen können. Eine naturalistische Studie (n= 166) bei BP-I Patienten evaluierte syndromale (dh. kategoriale DSM IV Kriterien) symptomatische und funktionelle Kriterien über zwei Jahre. Nach 2 Jahren hatten zwar 98 % der Patienten eine syndromale Besserung ihrer Erkrankung erfahren. Immerhin waren auch 72 % der Patienten symptomatisch gesund. Aber 28 % boten Restsymptome, welche das allgemeine Funktionsniveau deutlich beeinträchtigen, denn von diesen nur 43% erfuhren auch eine funktionelle Genesung [55]. Aus diesen Daten geht hervor dass, in der anzustrebenden Akut-Behandlung

eine Remission ohne Residualsymptomatik bei bipolaren Patienten anzustreben ist.

### Bipolare Erkrankungen sind mit bedeutenden psychosozialen Problemen behaftet

3059 US-Bürger wurden im Rahmen einer epidemiologischen Studie mittels des von Hirschfeld et al. [32] entwickelten Mood Disorder Questionnaires (MDQ) auf Bipolarität gescreent. 1167 (48 %) hatten ein positives Screening, 1283 (52 %) ein negatives Screening. Die Teilnehmer wurden anhand der Social Adjustment Scale-SR, der Sheehan Disability sowie des Family History Screen Skala über ein halbes Jahr begleitet und evaluiert. Die Autoren stellten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ( $p \leq 0,001$ ) zu-ungunsten der MDQ positiv Getesteten bezüglich folgender Kategorien fest: Wurde gekündigt oder entlassen; Vorgesetzter unzufrieden mit Arbeit, Verhalten oder Einstellung; Gefangen, verhaftet oder verurteilt wegen eines Deliktes mit Ausnahme von Trunkenheit am Steuer [22]. (Tabelle 1).

Es könnten auch kognitive Probleme sein, welche diese funktionellen und psychosozialen Probleme am Arbeitsplatz mitbedingen. Eine, bei bipolaren Patienten auf relativ hohem Funktionsniveau durchgeführte Studie, eruierte neurokognitive Defizite vor allem bei jenen Patienten, welche einen schweren und längeren Verlauf der Erkrankung und eine höhere Anzahl an vorangegangenen Episoden zeigten [26]. Diese Defizite betreffen hauptsächlich exekutive Funktionen und verbales Gedächtnis wie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden konnte. Diese Befunde, speziell jene welche das verbale Gedächtnis betreffen, könnten ein erniedrigtes Funktionsniveau sogar bei Remission, mit daraus resultierenden Problemen beim erledigen alltäglicher Aufgaben sowie in der Arbeit erklären [40].

### Hohe Raten an psychiatrischen Komorbiditäten

Bipolare Erkrankungen zeigen zudem hohe Überlappungsraten mit anderen psychiatrischen Achse-I-Erkrankungen, so dass eine Diagnosestellung deswegen erschwert ist. McElroy et al. [41] fanden, dass 42 % der Patienten mit bipolarer Erkrankung,

50 % aller Affektiven Störungen  
 ≥ 90 % erleiden mehr als eine Episode  
 7 Jahre nach Index-Episode: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs unter Lithium bei 70 %  
 16 – 20 % weisen ein “rapid cycling” auf (> 4 Episoden pro Jahr)  
 40 % gemischte Episoden  
 20 % chronische Depression  
 Gesunde Lebenszeit: Reduziert um 12 Jahre  
 Arbeitsleben: Reduziert um 14 Jahre  
 Lebenserwartung: reduziert um 9 Jahre  
 Doppelt so viele Probleme am Arbeitsplatz wie Gesunde  
 26% der Patienten erzählen Andern nie dass sie an BPE leiden  
 60% glauben, dass die BPE nicht adäquat in den Medien vertreten ist  
 80% kennen keine mediale Sensibilisierungskampagne der letzten Zeit  
 71% glauben, dass die Öffentlichkeit ihre Erkrankung nicht versteht

Coryell et al. Am J Psychiatry 1993 / Coryell et al. J Affect Disord 1995 / Angst J Affect Disord 1998 / Akiskal J Affect Disord 2000 / Kupka et al. J Clin Psychiatry 2003 / WHO 2005

Tabelle 1: Bipolare Störungen in Stichworten

komorbide Angstsymptome aufwiesen, dass 33 % an einem Alkoholmissbrauch/Abhängigkeit litten, 25 % einen Substanzmissbrauch/Abhängigkeit und 6 % eine Essstörung boten. Achse-I-Komorbiditäten waren assoziiert mit der Entwicklung eines Rapid Cycling-Verlaufs, sowie mit einem schwereren Episodenverlauf in der Vergangenheit. Cannabis-Konsum war assoziiert mit einer längeren Verweildauer in der Symptomatologie beider Auslenkungen sowie mit einem Rapid Cycling-Verlauf. Die meisten Patienten nahmen sofort nach stationärer Aufnahme Abstand von ihrem Konsum, hatten aber sofort nach Entlassung ein Rezidiv [53]. Lebenszeitprävalenzen von bipolaren Störungen in klinischen Populationen, besonders wenn diese unterschweligen Spektrums-Manifestationen zuzuordnen waren, sind mit hohen Raten an komorbiden Essstörungen behaftet [42]. Aufmerksamkeitsdefizit / hyperaktive Störung (ADHD) wurde bei 14,7 % der bipolaren Männer und 5,8 % der bipolaren Frauen identifiziert. Diese Patienten hatten ein erhöhtes Risiko für weitere Komorbiditäten [46]. Migräne bei depressiven Störungen scheint ein Traitmarker für Bipolarität zu sein [47].

## Somatische Komorbiditäten

Bipolare Erkrankungen sind auch mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und andere internistischen Probleme verbunden. Eine Untersuchung an 1379 bipolaren Patienten ergab, dass 10,7% Bluthochdruck; 4,3% an Diabetes, 9% an Hepatitis C litten. 2,8% waren HIV infiziert. [20] Jules Angst [15] fand hoch-signifikante höhere Prävalenz von kardio-vaskulären Erkrankungen, sowie Tumoren bei Bipolar Patienten in Therapie im Vergleich zu Patienten mit bipolarer Störung ohne Behandlung. Signifikante Unterschiede kristallisierten sich bei den cerebro-vaskulären Erkrankungen heraus. Die Bipolare Erkrankung ist zudem mit den Risikofaktoren für cerebro- und cardio-vasku-

läre Erkrankungen, nämlich Adipositas und Diabetes mellitus assoziiert [25,57]. Diese haben höhere Prävalenz-Raten als in der Allgemeinbevölkerung. Bei 50 Patienten welche mindesten 12 Monate nach Remission weiterbehandelt wurden war die Prävalenz der Adipositas signifikant höher als bei der Allgemeinbevölkerung (32,0 vs. 19,8%) [30]. In einer anderen Studie [31] hatten andererseits adipöse Patienten, die an einer bipolaren Erkrankung litten, einer höheren Anzahl an depressiven und manischen Episoden in der Anamnese, eine stärkere und schwieriger zu behandelnde Indexepisode, und die Wahrscheinlichkeit eines depressiven Rezidivs war höher.

Die Mortalität an cardio-vaskulären Erkrankungen beträgt fast das Doppelte von der in der Allgemeinbevölkerung [29,43,44]

Was lässt nun Patienten mit einer BP-Erkrankung solche somatischen Symptome entwickeln. Zum einen sind es intrinsische, zum anderen exogene Ursachen welche ursächlich herangezogen werden können.

Die vordergründige Erklärung ist in der Lebensweise der Patienten zu sehen. Eine Exzessivität besteht nicht nur in den affektiven Auslenkungen, sondern findet sich an der Arbeit und im Privatleben. Dazu gehören exzessives tage- und nächtelanges Arbeiten, Drogen und Alkohol, wenig Schlaf um dann der totalen Erschöpfung Platz zu machen. Koukopoulos bezeichnete die Manie als Flamme und die Erschöpfung oder Depression als die Asche der Erkrankung. Eine Patientin verglich ihr Leben mit einer Kerze welche von zwei Enden abbrennt. In Zeiten der Hypomanie war sie die erfolgreichste Mitarbeiterin ihres Unternehmens. Unkritisches Autofahren brachte sie mehrmals in akute Gefahr. Sie berichtete über Strassenkreuzungen, trotz Rechtsvorfahrt ohne zu verlangsamen überquert zu haben, in der festen Überzeugung, dass sowieso kein Auto kommt. Dies ist das was Aki-skal die dunkle Seite der Hypomanie bezeichnete.

Die krankheitsimmanenten Faktoren bestehen in chronischem Dysstress.

Chronischer Stress geht einher mit erhöhtem Kortisol - Blutspiegel, sowohl in der depressiven als auch manischen Phase der bipolaren Erkrankung [24].

Bei der bipolaren Erkrankung sind die basalen Kortisollevel erhöht, beim Dexamethason-Test lassen sich die hohen Kortisonlevel nicht supprimieren. Basale Kortisonspiegel sind sogar höher bei euthymen Patienten [56] und sogar bei gesunden Probanden mit einer positiven Familiengeschichte für affektive Erkrankungen [33]. Chronisch erhöhte Glukokortikoide erhöhen die Fähigkeit des Insulins Glukose in die Zellen aufzunehmen. Dies wiederum erhöht die Zunahme des Körperfetts und promotet in folge dessen arteriosklerotische Plaques in den Koronararterien [21]. Zusätzlich können die verordneten Medikamente wie Lithium, Valproat, sowie manche Antidepressiva und Antipsychotika [48] die Risikofaktoren für cerebro- und cardio-vaskuläre Erkrankungen, nämlich eine Adipositas, eine Dyslipidämie, sowie die Entstehung eines Diabetes begünstigen.

## Bipolare Störungen sind unterdiagnostiziert!

Eine kürzlich von Hirschfeld und Kollegen durchgeführte Studie [32] bestätigt, dass die Prävalenz der bipolaren Störung höher ist als bislang angenommen. In dieser Studie wurde das "Mood Disorder Questionnaire" (MDQ), ein validiertes Instrument zum Screening auf Bipolar-I- und -II-Störungen, mehr als 125.000 erwachsenen US-Bürgern zugeschiedt und von 66,8 % der Adressaten ausgefüllt zurückgesendet. Die Untersuchung ergab einen Prozentsatz an positiven Screeningresultaten zur Bipolar-I- und Bipolar-II-Störung von 3,4 %, bezogen auf die die US-amerikanischen Zensusdaten des Jahres 2000. Adjustiert auf eine systematische statistische Verzerrung (Bias), die durch unterschiedliche MD-Rücksendungs-Wahrscheinlichkeiten bei Erkrankten und Nicht-Erkrankten zustande kommt, lag die Erkrankungsrate sogar bei 3,7 %.

Lediglich etwa ein Fünftel (20 %) der Befragten mit positivem MDQ-Screeningresultat berichtete, zuvor die Diagnose einer Bipolar-Störung erhalten zu haben; 31 % der Personen waren hingegen fälschlich als unipolar depressiv erkrankt diagnostiziert worden. Fast 50 % der Antwortenden mit positivem Screening-Resultat gaben an, weder die Diagnose einer unipolaren Depression noch die einer bipolaren Störung erhalten zu haben und erwiesen sich damit als nicht oder falsch diagnostiziert.

### Bipolare Störungen werden zu spät diagnostiziert!

Nicht nur dass Bipolare Erkrankungen zu wenig diagnostiziert werden. Sie werden auch zu spät diagnostiziert. Bei ambulanten Patienten wurde die Latenz zwischen Erkrankungsbeginn und Diagnose mit einem Jahrzehnt beschrieben [37]. Dies liegt zum Teil daran, dass bipolare Erkrankungen oft mit depressiven klinischen oder subklinischen Symptomen beginnen. Hypomanien welche auftreten, werden da vom Patient nicht als einschränkend erlebt, kaum berichtet und dementsprechend kaum diagnostiziert. Mit der ersten manischen Episode wird dann die Erkrankung erkannt und kann dementsprechend behandelt werden.

Um den zeitliche Verlauf wie auch die Risikofaktoren für einen diagnostischen Wechsel von major depression zur bipolaren Störung zu untersuchen,

wurden 406 Patienten über einen Zeitraum von 20 Jahren begleitet. Eine diagnostische Konversion von unipolarer Depression zu BP-I passierte in ca. 1 % der Patienten pro Jahr und bei Bipolar II Patienten in 0,5 % der Fälle pro Jahr [17].

### Unterschiedliche Definitionen ergeben unterschiedliche Prävalenzraten: Das Bipolare Spektrum.

In der Antike gab es schon sehr detaillierte Beschreibungen von Stimmungsschwankungen. So war diese Zirkularität schon Arethäus von Kappadokien im ersten Jahrhundert nach Christi bekannt. Im letzten Jahrhundert wurden diese als manisch-depressive Psychose bezeichnet später auch manisch-depressive Krankheit (MDK) genannt. Kraepelin [36] der Urvater der deutschsprachigen Psychiatrie verstand unter dieser Rubrik viele wiederkehrende Stimmungs-Zustände, entweder als ausgeprägte oder weniger ausgeprägte Erregung als dies für die Manie gefordert ist, aber auch Zustände auf der Basis von Charakterzügen eines zyklithymen, erethischer oder manischen Typs, oder auf der Basis einer positiven Familienanamnese für manisch-depressives Kranksein.

In den gängigen Diagnosekriterien der American Psychiatric Association (DSM IV, 1994) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1992) wurden

diese Zustände zugunsten von strengeren distinkten Krankheits-Einheiten aufgegeben. Von dem schon sehr früh beschriebenen vielfältigen Erscheinungsbild affektiver Symptome blieben also nur engere Definitionen.

Als Konsequenz wurde in den Publikationen welche diese restriktiven Kriterien benutzen Bipolarität nur in 1% der Bevölkerung diagnostiziert. Bipolare Störungen stellen mit diesen Kriterien 10-15 % aller affektiven Störungen dar.

Mehrere Bipolar-Forscher meldeten nach dem Erscheinen des DSM IV Bedenken an, da sie annahmen, dass Patienten mit subsyndromalen Symptomen, mit ähnlichen psychischer und sozialen Beeinträchtigungen, wie jene Patienten mit Vollbild, nicht diagnostiziert werden können und dementsprechend auch keine adäquate Therapie erhalten. Es wurde das Konzept eines breiteren „soften“ Bipolaren Spektrums entwickelt welches sich an den Vorgaben von Kraepelin orientiert [1,14]. Darunter wird ein Konzept verstanden, welches im Gegensatz zum Schizophrenie Spektrum nicht nur auf einem gemeinsamen genetischen Hintergrund beruht, sondern, welches eine Gruppe von ähnlichen klinischen Symptomatologien umspannt. Akiskal hat das Bipolare Spektrum diversifiziert, indem er verschiedene vorbestehende Charaktereigenschaften wie das zyklithyme oder hyperthyme Temperament mit Stimmungssymptomen verband [4,9]. Diese Konstellationen werden von Akiskal als Bipolar I-IV bezeichnet (Tabelle 2) [7]. Manche Autoren [6,49] untersuchten Studenten und fanden, dass 8 % als hyperthym auf der Basis von 7 persistierenden hypomanischen Zügen diagnostiziert werden konnten. Diese Kriterien wurden ebenfalls validiert auf der Basis der Familienanamnese, in denen klinisch depressive Patienten, welche 5 oder mehr dieser Kriterien erfüllten, signifikant höhere Raten an familiärer Bipolarität zeigten als strikt unipolare Patienten ohne diese Temperament-Attribute [23]. Der mögliche Einschluss dieser „Hyperthym-Depressiven“ in das bipolare Spektrum [7] würde die Unipo-

Bipolar I: Depression plus Manie
Bipolar I?: Depression mit protrahierter Hypomanie
Bipolar II: Depression plus Hypomanie
Bipolar II?: Depression plus Zyklithymie
Bipolar III: Depression plus Antidepressiva-assoziierte Hypomanie
Bipolar III?: Bipolarität maskiert und demaskiert durch Abuse von Drogen, z.B. Stimulantien
Bipolar IV: Depression plus hyperthymes Temperament

Akiskal und Pinto The Psychiatr Clin North Am 1999

Tabelle 2: Das Bipolare Spektrum

larität um 10-20 % reduzieren [23]. Derzeitige Daten können keine Grenzen zwischen hyperthymen Temperament und Normalität ziehen [6].

Eine jüngst publizierte Studie über die Verbindung von Temperament und Depression konnte das Konzept des bipolaren Spektrums eindrücklich belegen (EPIDEP-Studie). Erfasst wurden 493 Patienten, die sich mit einer Episode einer "major depression" (MDE) in einer französischen Nervenarztpraxis vorstellten. Die Patienten wurden evaluiert mittels der Hypomanie-Checkliste (HCA), der Zylothymie-(CT), der depressiven- (DT) und Hyperthymie (HT) Temperament Scalen. Das Bipolar Spektrum BP-I Phänotyp, BP-II und das weiche Spektrum konnte in 65 % der vormals unipolar diagnostizierten MDE-Patienten ermittelt werden. [12].

Vielen Autoren erschienen die willkürlich im DSM IV und ICD 10 festgelegten zeitlichen Kriterien für eine depressive Episode und für die Hypomanie als zu rigide. Die Hypomanie gilt als eine charakteristische Erscheinung von Bipolar II. Allein durch das Herabsetzen des Zeitkriteriums von 4 auf 2 Tage erhöht sich, in der von Jules Angst durchgeführte Züricher Kohortenstudie die Anzahl der Bipolar II Patienten von 0,4 auf 5,3 % [16]. Auch eine große italienische klinische Studie bei Bipolar II Patienten [23], welche eine Definition der Hypomanie von 2 Tagen benutzten, fand dass diese Patienten hohe Raten an positivem familiären Hintergrund hatten, welche statistisch an BP-I Patienten heranreichten und signifikant höher war als bei Patienten mit unipolar depressiver Störung. Fällt das Kriterium der Dauer einer hypomanen Episode gänzlich, so erweitert sich die Prävalenz Bipolar II Patienten auf 11 %. Diese Klassifikationen erhöhen aber nicht die Zahl der Patienten mit signifikanten affektiven Störungen in der Gesamtpopulation (21,3 % in der Züricher Kohorten Studie laut DSM-IV Kriterien) sondern führt Patienten, welche bisher als unipolar diagnostiziert wurden in das Bipolare Spektrum über. Deshalb sind wahrscheinlich in vielen Studien welche DSM-IV Kriterien der unipolaren

Depression verwenden, in Wahrheit Patienten mit einer Bipolar II Störung.

Das Zeitkriterium für eine depressive Episode beträgt im DSM IV 8 Tage und im ICD 10 zwei Wochen. Zur Diagnose einer gemischten Episode wird im DSM IV durch eine Zeitspanne von mindestens einer Woche gekennzeichnet. Es wird verlangt, dass die Kriterien für eine manische Episode als auch die Kriterien für eine majore depressive Episode nahezu täglich erfüllt sind. Diese Kriterien werden von vielen Patienten nicht erfüllt. Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl nach ICD-10 als auch nach DSM-IV das Vorhandensein einer isolierten, gemischten Episode noch nicht für die Diagnose einer bipolaren Störung ausreicht.

Ein echter epidemiologischer Zuwachs erfährt das Spektrum durch das Konzept der Minoren Bipolaren Erkrankung bei dem die Zeitkriterien sowie das Ausmaß der Stimmungsauslenkungen in beide Richtungen gesenkt wurden. Bei Anwendung dieser „weichen“ Kriterien fand Jules Angst dass Bipolare Erkrankungen 50 % aller Stimmungserkrankungen ausmachen. So erhöht sich die Prävalenz in der Bevölkerung bis zu 11 %.

Gemischte Episoden werden definiert als gleichzeitig auftretende Mischungen aus depressiven und hypomanischen Symptomen [36]. Kraepelin beobachtete, dass die volle Symptomatologie der affektiven Episoden selten zusammentraf. Das Konzept Kraepelins über die Mischzustände verbreitete sich rasch in Europa [45]. Die Verbreitung kam allerdings zu einem Stillstand, nachdem namhafte Autoren wie Karl Jaspers und Kurt Schneider dem Konzept kritisch gegenüber standen. Die Renaissance der Mischzustände beziehungsweise der gemischt-bipolaren Störung begann Ende der 70iger. Sie begann mit den Arbeiten von Kokopoulos und Akiskal [35,3] und wurde bis heute fortgeführt [39]. Obschon eine breite Definition der bipolar gemischten Episoden in der europäischen Literatur gängig ist [19], werden weder die ICD-10 (1992) noch das DSM IV (1992) dieser Breite gerecht. Am schmalsten dia-

gnostiziert das DSM bei dem volle manische und depressive Symptome gefordert sind. Wegen der therapeutischen Schwierigkeiten und prophylaktischen Besonderheiten gewann diese Gruppe zunehmend an Interesse [8,54].

Eingeschlossen wurden leichte Formen depressiver Syndrome (Minore Depression, rekurrente kurzandauernde Depression) mit zusätzlich einem hypomanischem Symptom (enge Definition) oder vereinzelt hypomanischen Symptomen (breitere Definition). Diese Symptome können sich auch in unterschiedlichen Kombinationen von Symptomen gegenpoliger Auslenkungen präsentieren. Es wurden auch manische oder hypomanische Episoden inkludiert welche auf die Gabe eines Antidepressivums zurückzuführen sind, als auch die Zustände, welche als gemischte Manie, depressive Manie oder dysphorische Manie bekannt sind. Zum Spektrum hinzugezählt werden auch chronisch depressive Syndrome, wie die Dysthymie [5]. Derzeit wird auch die Zugehörigkeit der agitierten Depression zur unipolaren Depression in Frage gestellt. Es wird vielmehr angenommen, dass es sich hierbei um eine gemischte Episode handelt, da ein erhöhter Antrieb in Kombination mit einer depressiven Symptomatik, Symptome beider Auslenkungen umfasst [11,38].

Auch wird die Zugehörigkeit der atypischen Depression zum Bipolaren Spektrum diskutiert [10]. Es wurden 348 BP-II Patienten und 254 welche an einer majoren depressive Episode (MDE) litten verglichen und es zeigte sich dass die atypische Depression signifikant häufiger assoziiert war mit einer positiven Familiengeschichte für bipolare Störungen. Eine prospektive Studie zeigte, dass atypische Depressionen öfters zu einer bipolaren Störung sich entwickeln [28].

Akiskal geht auch auf die Notwendigkeit ein mit so genannten Life Chart Methoden die Patienten zu eruieren [50], um so das ganze Spektrum affektiver Symptome besser dokumentieren zu können. Er meint dass dies nicht nur eine l'art pour l'art Aufgabe ist, sondern

dass es im Zeitalter neuer Therapien auch wichtig sei Patienten rechtzeitig zu diagnostizieren um ihnen diese neueren Therapien zukommen zu lassen. Überdies sind subklinische Symptome oft Vorgänger von manifestklinischen Erscheinungen, sodass bei feinerer Adjustierung der diagnostischen Methoden rechtzeitige eine Erkrankung erkannt werden kann [2]. Akiskal geht sogar noch weiter in dem er für das Bipolare Spektrum ein Kontinuum ausgehend von der schizoaffectiven Psychose über BP-I und BP-II bis zur unipolaren Depression zeichnet [8]. Es regt sich mittlerweile Widerstand gegen eine Verwässerung des Bipolaren Konzepts [18], da die gängige Sicht psychiatrischer Erkrankungen als distinkte Nosologien dadurch in Frage gestellt wird.

Diese unterschiedlichen Positionen spiegeln den in der Psychiatrie immer wiederkehrenden epistemologischen Konflikt zwischen „ideographischen“ und „taxonomische-naturwissenschaftlichen“ Zugängen. Es widerstre-

ten dementsprechend ein Kontinuum psychiatrischer Symptome vs. distinkte voneinander abgrenzbare Nosologien, wie sie derzeit in den gültigen operationalisierten Diagnosekriterien DSM IV und ICD 10 Verwendung finden. Ausgang offen?

## Zusammenfassung

Bipolare Erkrankungen stehen mehr und mehr im Fokus der wissenschaftlichen Gemeinde. Unsere Sicht der Bipolaren Störung änderte sich im letzten Jahr paradigmatisch von einer, im Vergleich zur Schizophrenie, als eher benigne eingestuften Erkrankung, zu einer Störung, mit hohen Raten an psychosozialen, und kognitiven Dysfunktionalitäten, welche von einer hohen Anzahl an psychiatrischen und somatischen Komorbiditäten begleitet werden. Es sind hoch rezidivierende, unter-diagnostizierte und unter-behandelte Erkrankungen. Subsyndromale

Symptome bestehen oft als residuale Symptome nach Therapie fort. Deswegen ist das Erreichen einer Remission erforderlich. Die in den gängigen operationalisierten Diagnose-Kriterien für eine Hypomanie, sowie für eine gemischte Episode, scheinen arbiträr gewählt und stehen im Widerspruch zu rezenterer Forschung. Subsyndromale Symptome scheinen oft bei Bipolaren Patienten vorhanden zu sein, als dies durch die aktuellen kategorialen Kriterien des DSM sowie des ICD wiedergegeben werden. Das Bipolare Spektrum, wie vor allem von Hagop Akiskal sowie von Jules Angst vertreten, welches auch subsyndromale Symptome inkludiert, erweitert die Prävalenz bipolarer Erkrankungen von 1 bis 5 % oder mehr. Es scheint, dass in dieser Erkrankung der alte epistemologische Konflikt zwischen einem ideographischen und einem nomotetischen Zugang zum Leben erwacht.

## Referenzen

- [1] Akiskal H.S.: The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. In: Grinspoon L. (eds) *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review, Vol II*. American Psychiatric Press, Washington, DC. pp 271-292 1983.
- [2] Akiskal H.S., Mallya G.: Criteria for the soft bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 23:68-73 (1987).
- [3] Akiskal H.S.: The distinctive mixed states of bipolar I, II and III. *Clin Neuropharm* 15 (Suppl.1), 632A-633A (1992).
- [4] Akiskal H.S., Akiskal K.: Cyclothymic, Hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. In: Tasman A, Riba M.B. (eds) *Review of Psychiatry Washington DC: American Psychiatric Press* pp 43-46 1992.
- [5] Akiskal H.S., Cassano G.B.: (eds) *Dysthymia and the spectrum of chronic depressions*. New York, London: The Guildford Press 1997.
- [6] Akiskal H.S., Placidi G.F., Marenmani I., Signoretta S., Liguori A., Gervasi R., Mallya G., Puzantian V.R.: TEMPS-I: delineating the most discriminant traits of the cyclothymic, depressive, hyperthymic and irritable temperaments in a nonpatient population. *J Affect Disord* 51(1):7-19 (1998).
- [7] Akiskal H.S., Pinto O.: The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clin North Am* 22:517-534(1999).
- [8] Akiskal H.S., Bourgeois M.L., Angst J., Post R., Moller H., Hirschfeld R.: Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord (Suppl 1):S5-S30* (2000).
- [9] Akiskal K.K., Akiskal H.S.: The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord* 85(1-2):231-239 (2005).
- [10] Akiskal H.S., Benazzi F.: Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord* 84:209-217 (2005).
- [11] Akiskal H.S., Benazzi F., Perugi G., Rihmer Z.: Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 85:245-258 (2005).
- [12] Akiskal H.S., Akiskal K.K., Lancrenon S., Hantouche E.G., Fraud J.P., Gury C., Allilaire J.F.: Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes. *J Affect Disord*. 96(3):197-205 (2006).
- [13] Angermeyer M.C., Matschinger H.: „What is a bipolar disorder?“ Results of a representative survey of the German population *Psychiatr Prax* 32(6):289-291 (2005).
- [14] Angst J.: The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 50 (2-3):143-151 (1998).
- [15] Angst F., Stassen H.H., Clayton P.J., Angst J.: Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 68(2-3):167-181 (2002).
- [16] Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V., Eich D., Rössler W.: Toward a redefinition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 73:133-146 (2003).
- [17] Angst J., Sellaro R., Stassen H.H., Gamma A.: Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 84:149-157 (2005).
- [18] Baldessarini R.J.: A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipol Disord* 2:3-7 (2000).
- [19] Berner P., Gabriel E., Katschnig H., Kieffer W., Koehler K., Lenz G.: *Diagnostic Criteria for functional psychoses*, 2d edition. Cambridge Press, UK, 1992.
- [20] Beyer J., Kuchibhatla M., Gersing K., Krishnan K.R.: Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology*. 30(2):401-404 (2005).
- [21] Brindley D.N., Rolland Y.: Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 77(5):453-61 (1989).
- [22] Calabrese J.R., Hirschfeld R.M., Reed M., Davies M.A., Frye M.A., Keck P.E., Lewis L., McElroy S.L., McNulty J.P., Wagner K.D.: Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry* 64(4):425-32 (2003).
- [23] Cassano G.B., Akiskal H.S., Savino M., Musetti L., Perugi G., Soriani A.: Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: With hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 26:127-140 (1992).
- [24] Cassidy F., Ritchie J.C., Carroll B.J.: Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes. *Biol Psychiatry* 43(10):747-754 (1998).
- [25] Cassidy F., Ahearn E., Carroll J.: Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 156: 1417-1420 (1999).
- [26] Denicoff K.D., Ali S.O., Mirsky A.F., Smith-Jackson E.E., Leverich G.S., Duncan C.C., Connell E.G., Post R.M.: Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 56(1):67-73 (1999).
- [27] Dunner D.L., Fleiss J.L., Fieve R.R.: The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 133: 905-908 (1976).
- [28] Ebert D., Barocka A., Kalb R., Otto G.: Atypical depression as a bipolar spectrum disease: evidence from a longitudinal study: the early course of atypical depression. *Psychiatria Danubina* 5:133-136 (1993).
- [29] Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497 (2001).
- [30] Fagiolini A., Frank E., Houck P.R., Malling A.G., Swartz H.A., Buysse D.J., Ombao H., Kupfer D.J.: Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 63(6):528-533 (2002).
- [31] Fagiolini A., Kupfer D.J., Houck P.R., Novick D.M., Frank E.: Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 160(1):112-117 (2003).
- [32] Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M., Reed M., Davies M.A., Frye M.A., Keck P.E. Jr, Lewis L., McElroy S.L., McNulty J.P., Wagner K.D.: Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 64(1):53-59 (2003).
- [33] Holsboer F., Lauer C.J., Schreiber W., Krieg J.C.: Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 62(4):340-347 (1995).
- [34] Jamison K.R.: Suicide and bipolar disorders. *Ann N Y Acad Sci* 487:301-315 (1986).
- [35] Koukopoulos A., Girardi P., Proietti R., Gaston A.: Diagnostic and therapeutic considerations on agitated depression understood as a mixed affective state. *Minerva Psichiatr* 30:283-286 (1989).
- [36] Kraepelin E.: *Psychiatrie*. 7. Auflage, Barth, Leipzig 1904
- [37] Lish J.D., Dime-Meenan S., Whybrow P.C., Price R.A., Hirschfeld R.M.: The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 31(4):281-294 (1994).
- [38] Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Fiorillo A., Bartoli L.: Agitated „unipolar“ major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J Clin Psychiatry* 67(5):712-719 (2006).

- [39] Marneros A., Goodwin F.K., Crawford J. (eds) *Mixed states, rapid cycling and atypical bipolar disorders*. Cambridge, University Press 2005.
- [40] Martinez-Aran A., Vieta E., Reinares M., Colom F., Torrent C., Sanchez-Moreno J., Benabarre A., Goikolea J.M., Comes M., Salamero M.: Cognitive function across manic or hypomanic depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161(2):262-270 (2004).
- [41] McElroy S.L., Altshuler L.L., Suppes T., Keck P.E. Jr., Frye M.A., Denicoff K.D., Nolen W.A., Kupka R.W., Leverich G.S., Rochussen J.R., Rush A.J., Post R.M.: Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 158(3):420-426 (2001).
- [42] McElroy S.L., Kotwal R., Keck P.E. Jr.: Comorbidity of eating disorders with bipolar disorder and treatment implications. *Bipolar Disord* 8(6):686-95 (2006).
- [43] McIntyre R.S., Konarski J.Z., Yatham L.N.: Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 19:369-386 (2004).
- [44] McIntyre R.S., Konarski J.Z.: Bipolar disorder, overweight / obesity, and disorder of glucose metabolism. *Curr Psychiatry (Feb suppl)*:11-20 (2005).
- [45] Mentzos S.: *Mischzustände und mischbildhafte phasische Psychosen*. Stuttgart: Enke; 1967.
- [46] Nierenberg A.A., Miyahara S., Spencer T., Wisniewski S.R., Otto M.W., Simon N., Pollack M.H., Ostacher M.J., Yan L., Siegel R., Sachs G.S., STEP-BD Investigators.: Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 57(11):1467-1473 (2005).
- [47] Oedegaard K.J., Fasmer O.B.: Is migraine in unipolar depressed patients a bipolar spectrum trait? *J Affect Disord* 84(2-3):233-42 (2005).
- [48] Piepho R.W.: Cardiovascular effects of antipsychotics used in bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 63 (Suppl 4): 20-23 (2002).
- [49] Placidi G.F., Signoretta S., Liguori A., Gervasi R., Maremanni I., Akiskal H.S.: The Semi-Structured Affective Temperament Interview (TEMPS-I): Reliability and psychometric properties in 1010 14-26 year students. *J Affect Disord* 47:1-10 (1998).
- [50] 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(6):680-690 (2003).
- [51] Rihmer Z., Pestalicy P.: Bipolar II disorder and suicidal behaviour. *Psychiatr Clin North Am* 22:667-673 (1999).
- [52] Schneider K.: *Klinische Psychopathologie* Thieme 2007.
- [53] Strakowski S.M., DelBello M.P., Fleck D.E., Adler C.M., Anthenelli R.M., Keck P.E. Jr., Arnold L.M., Amicone J.: Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry* 64(1):57-64 (2007).
- [54] Swann A.C.: Mixed or dysphoric manic states: Psychopathology and treatment. *J Clin Psychiatry* 56(suppl 3):6-10 (1995).
- [55] Tohen M., Zarate C.A. Jr., Hennen J., Khalsa H.M., Strakowski S.M., Gebre-Medhin P., Salvatore P., Baldessarini R.J.: The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 160(12):2099-2107 (2003).
- [56] Watson S., Gallagher P., Ritchie J.C., Ferrier I.N., Young A.H.: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 184:496-502 (2004).
- [57] Weeke A., Juel K., Vaeth M.: Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord* 13: 287-292 (1987).
- [58] Winokur G., Coryell W., Akiskal H.S., Endicott J., Keller M., Mueller T.: Manic-depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. *Acta Psychiatr Scand* 89:102-110 (1994).

Ao. Univ.-Prof.  
Dr. Armand Hausmann  
Medizinische Universität Innsbruck  
Univ.-Klinik für Psychiatrie  
Tagesklinik für Affektive  
Erkrankungen, Innsbruck  
armand.hausmann@i-med.ac.at

## Bipolar Affektive Störungen im Kindes- und Jugendalter

Wolfgang Aichhorn<sup>1</sup>, Christoph Stuppäck<sup>1</sup>, Karl Kralovec<sup>1</sup>,  
Kurosch Yazdi<sup>1</sup>, Monika Aichhorn<sup>3</sup> und Armand Hausmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, PMU Salzburg

<sup>2</sup> Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie,  
Medizinische Universität Innsbruck

<sup>3</sup> Psychotherapeutin, Rainbows Salzburg

### Schlüsselwörter:

Bipolar affektive Störung – Kinder – Jugendliche – Phasenprophylaktika – Antipsychotika

### Keywords:

Bipolar disorder – children – adolescents – mood stabilizer – antipsychotics

### Bipolar Affektive Störungen im Kindes- und Jugendalter

Der Beginn einer bipolar affektiven Störung vor dem 10. Lebensjahr ist selten. Das Erstmanifestationsalter dieser Erkrankung liegt zumeist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Kinder aus Familien, in denen eine bipolare Erkrankung bereits aufgetreten ist, besitzen ein 5-fach erhöhtes Risiko, selbst an einer bipolaren Störung zu erkranken. Daher ist eine ausführliche Familienanamnese für die Beurteilung von fraglich manischen oder depressiven Symptomen bei Kindern und Jugendlichen immer von großer Bedeutung. Grundsätzlich gelten für alle Altersgruppen die selben Diagnosekriterien nach ICD 10. Durch die unterschiedliche Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen ist aber eine frühe Diagnosestellung oft erheblich schwieriger als im

Erwachsenenalter. Vor dem 10. Lebensjahr sind manische Episoden meist durch eine gesteigerte Aktivität, risikofreudiges Verhalten und eine erhöhte emotionale Labilität gekennzeichnet. Bei Jugendlichen stehen hingegen eher Verhaltensauffälligkeiten mit asozialem Verhalten und Drogenkonsum im Vordergrund. Typische Fehldiagnosen wie hyperkinetische Störungen oder eine Störung des Sozialverhaltens bei Kindern und Jugendlichen kommen daher immer wieder vor. Erschwerend kommt hinzu, dass beide Differentialdiagnosen in bis zu 90 % auch gemeinsam mit einer bipolaren Erkrankung auftreten können. Weiters treten häufiger als bei Erwachsenen psychotische Symptome auf. Die Stimmung ist meist eher gereizt als deutlich euphorisch oder depressiv. Im Unterschied zu Erwachsenen kommen auch kaum symptomfreie Intervalle vor und häufig ist mit einem raschen Wechsel zwischen „Hochs“ und „Tiefs“ zu rechnen (rapid cycling). Entscheidend für die Prognose ist eine frühzeitige Diagnose und damit verbunden eine ehest mögliche spezifische Behandlung. Unerlässlich ist eine strukturelle (CCT oder MRI) und laborchemische Abklärung zum Ausschluss von endokrinen und hirnorganischen Erkrankungen. Neben psychotherapeutischen und psychoedukativen Methoden, immer unter Einbeziehung der Eltern bzw. der wichtigsten Bezugspersonen, ist die

psychopharmakologische Behandlung ein wesentlicher Teil einer multimodalen Therapie. Die zur Verfügung stehenden Substanzen sind zum Teil seit Jahren im Einsatz und auch an jungen Menschen erprobt. Dazu zählen Stimmungsstabilisatoren wie Lithium, Valproinsäure und Carbamazepin, die neben ihrer akuten antimanischen Wirkung auch phasenprophylaktische Eigenschaften besitzen. Auch atypische Antipsychotika wie Risperidon, Olanzapin und Quetiapin gewinnen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Der Einsatz von Antidepressiva sollte bei Kindern und Jugendlichen aufgrund fraglicher Wirkung und eventuell schwerwiegender Nebenwirkungen, wie z.B. der Verstärkung von Suizidgedanken nur mit größter Vorsicht erfolgen.

### Child and Adolescent Bipolar Disorder

The onset of bipolar disorders before the age of 10 is rare. First manifestation occurs most frequently between the age of 15 to 30. Children of a parent with bipolar disorder are at a fivefold risk for developing a bipolar disorder. Therefore, an elaborate family-history is essential for the assessment of potentially manic or depressive symptoms in children and adolescents. Basically, for all age-groups the same diagnostic criteria

according to ICD 10 are applied. Due to the differing symptoms for children and adolescents the finding of a diagnosis is considerably harder than for adults. Manic episodes before the age of 10 are characterized by increased activity, more risk taking behaviour and elevated emotional instability. In adolescents, however, behavioural disturbance with antisocial behaviour and drug-abuse are more common. Thus, typical misdiagnosis as ADHD or conduct disorders for children and adolescents are frequent. Aggravating the complexity, in up to 90 % both differential-diagnosis may occur as comorbid disorders. Furthermore, psychotic symptoms are more common than in adults and dysphoria is more likely than euphoric or depressive mood. Asymptomatic intervals rarely exist, whereas “ups” and “downs” in rapid succession are prevailing (rapid cycling). An early diagnosis, leading specific treatment, is essential for the prognosis of bipolar disorders. Additionally, structural (CCT or MRI) and laboratory examination are essential to expel endocrine or brain-organic diseases. Besides psychotherapeutic and psychoeducative methods, always including parents and attached persons, the psychopharmacological treatment is a major part of a multimodal treatment. The available substances partly have been in use for years and are appropriate for youngsters. These include mood stabilizers like lithium, divalproex and carbamazepine, which provide besides their acute antimanic effects also relapse-prophylactic properties. In addition atypical antipsychotics like risperidone, olanzapine and quetiapine have gained more and more importance in the treatment of manic states in children and adolescents during the last years. However the use of antidepressants in children and adolescents should be considered with great caution due to arguable efficacy and potentially severe adverse effects, i.e. amplification of suicidal ideation.

## Einleitung

Obwohl bereits Emil Kraepelin [1] zu Beginn des letzten Jahrhunderts eine sechs Monate andauernde manische Episode eines fünfjährigen Kindes beschrieb, wurde die Existenz von bipolaren Störungen bei Kindern und Jugendlichen in den folgenden Jahren sowohl im klinischen Alltag als auch in der wissenschaftlichen Literatur kaum weiter beachtet. Die Häufigkeit bipolarer Störungen im Kindes- und Jugendalter wurde daher auch mit einem Prävalenzwert von unter 0,1 % deutlich unterschätzt. Mit ein Grund liegt in der oft schwierigen differentialdiagnostischen Abgrenzung manischer Symptome im Kindesalter von Symptomen einer hyperkinetischen Störung oder einer Sozialverhaltensstörung, klassischen kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen die auch komorbid mit bipolaren Störungen auftreten können. Nicht selten wird zu Beginn einer bipolaren Störung der affektive Erkrankungsanteil in der Diagnostik aber zu wenig beachtet. Untersuchungen bei bipolaren Jugendlichen, im Vergleich zu gesunden oder rein unipolar-depressiven, weisen im Verlauf auf eine signifikant höhere Beeinträchtigung sozialer und kognitiver Funktionen, sowie eine erhöhte Suizidgefährdung hin. Zusätzlich leiden diese Jugendlichen gehäuft unter komorbiden Erkrankungen wie Angst- und Sozialverhaltensstörungen [2]. Folgen welche die hohe prognostische Bedeutung einer frühen Diagnosestellung und Behandlung im Kindes- und Jugendalter unterstreichen.

## Prävalenz

Der Beginn einer bipolar affektiven Störung vor dem 10. Lebensjahr ist selten, ist aber mit 0,3-0,5% doch deutlich höher als die bisher in der Literatur angegebenen 0,1% [3]. Das Erstmanifestationsalter einer bipolar

affektiven Störung liegt zumeist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Die Prävalenzraten steigen nach dem 15. Lebensjahr bereits in die Nähe derer von Erwachsenen auf 1–1,5% an [2,4,5]. Die hier angegebenen Werte können als derzeitiger Konsens angesehen werden, sind aber aufgrund der heterogenen Datenlage mit Vorsicht zu betrachten. Lewinsohn [2] berichtet von einer Lebenszeitprävalenz für bipolare Störungen bei Jugendlichen von etwa 1%. Je spezifischer die untersuchten Gruppen werden, desto stärker steigen diese Zahlen aber an. So fand z.B. Wozniak [6] in einer kinder-jugendpsychiatrischen Einrichtung 16 % Jugendliche mit der Diagnose einer manischen Episode. Auch in anderen Untersuchungen an klinischen Gruppen wurden ähnlich hohe Prävalenzzahlen von 17–30 % angegeben [3]. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Auswertung zweier retrospektiver Studien durch Post [7], nach der 15 bzw. 28 % der untersuchten Erwachsenen den Beginn ihrer bipolar affektiven Störung vor das 13. Lebensjahr datierten. In der zitierten Arbeit zeigt sich weiters, dass ein früher Beginn mit häufigeren Phasen und damit einer schlechteren Prognose verbunden ist, außerdem vergingen im Durchschnitt einige Jahre von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung und zwar je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der Ersterkrankung waren desto länger dauerte die richtige diagnostische Zuordnung.

Während in den USA die Diagnose bipolarer Störung des Jugendalters eine hohe Popularität als potentielle Differentialdiagnose zur hyperkinetischen Störung besitzt, war die selbe Diagnose im europäischen Raum bisher eine Rarität [8]. Als Begründung wurden immer wieder die etwas unterschiedlichen Kriterien nach ICD 10 und DSM IV, eine höhere Dichte an spezialisierten Einrichtungen für Kinder- und Jugendpsychiatrie in den USA und sogar eine tatsächlich höhere Prävalenz bipolarer Störungen am

nordamerikanischen Kontinent diskutiert [9].

### Diagnose, Differentialdiagnosen und Komorbidität

Die Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen mit bipolaren Störungen ist erheblich schwieriger als bei Erwachsenen, da alle gängigen Diagnosekriterien nur auf Erwachsene bezogen sind (Übersicht der Symptome einer manischen Episode nach ICD 10 und DSM IV siehe Tabelle 1). Entscheidend sind aber alterstypische Unterschiede in der Symptomatik. Vor dem 10. Lebensjahr sind manische Episoden durch eine gesteigerte Aktivität, risikofreudiges Verhalten und eine erhöhte emotionale Labilität gekennzeichnet. Bei Jugendlichen stehen dann Verhaltensauffälligkeit mit asozialem Verhalten und Drogenkonsum im Vordergrund [10]. Häufiger als bei Erwachsenen treten psychotische Symptome auf [11,12]. Sowohl manische als auch depressive Phasen sind bei Kindern und Jugendlichen zumeist durch eine dysphorische Stimmungslage gekennzeichnet [8]. Symptomfreie Intervalle sind in dieser Altersgruppe selten [13,14,15]. Rapid cycling (> 4 Episoden jährlich), ultrarapid cycling (> 4 Episoden monatlich), ultradian cycling (> 1 Episode täglich) und gemischte Episoden sind dafür besonders häufig [13,16,17,18]. Fehldiagnosen entstehen vor allem durch mangelnde Exploration der Patienten und ihrer Bezugspersonen [8]. Speziell Jugendliche neigen dazu, ihre manischen und hypomanischen Symptome zu verharmlosen [19].

Das Multiaxiale Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD 10 (Remschmidt, Schmidt und Poustka, 2001) bietet mit seinen sechs Achsen die Möglichkeit, ein umfassendes Bild der vorliegenden Störung zu erhalten. Neben der psychiatrischen

ICD 10	DSM IV
<b>Symptomatologie</b>	
Situationsinadäquate, anhaltende gehobene Stimmung (sorglos-heiter bis erregt) Selbstüberschätzung Vermindertes Schlafbedürfnis Gesprächigkeit/Rededrang Störung der Aufmerksamkeit und Konzentration, Ablenkbarkeit Hyperaktivität	Eine mindestens einwöchige abgegrenzte Periode abnormer und anhaltend gehobener, expansiver oder reizbarer Stimmung Übersteigertes Selbstwertgefühl oder Größenideen Rededrang/Ideenflucht Erhöhte Ablenkbarkeit Gesteigerte Betriebsamkeit/Aktivität (sozial, sexuell, vermehrte/unsinnige Geldausgabe)
<b>Schweregrad</b>	
Mittelgradig: Manie ohne psychotische Symptome Zusätzlich: berufliche/soziale Funktionsfähigkeit unterbrochen Schwer: Manie mit psychotischen Symptomen Zusätzlich: Wahn	Hypomane Episode: Die Störung ist nicht schwer genug, um eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen und sozialen Funktionen zu verursachen oder eine Hospitalisierung erforderlich zu machen
<b>Mindestdauer</b>	
1 Woche	1 Woche

Tabelle 1: Diagnosekriterien für die Manie nach ICD 10 und DSM IV (nach Laux 2000 [60])

<b>Somatische Störungen, welche eine Manie vortäuschen können:</b>
Endokrine Störungen (z.B. Hyperthyreoidismus, Steroidpsychose) Entzündliche Hirnerkrankungen Schädel-Hirn-Traumata Temporallappenepilepsie Multiple Sklerose Tumore (Orbitallappen) Systemischer Lupus erythematodes Alkohol-Embryopathie/Alkohol bedingte Entwicklungsstörung Morbus Wilson

Tabelle 2: Somatische Störungen als Differentialdiagnose einer bipolaren affektiven Störung [8; 32]

Hauptdiagnose und Komorbidität (Achse I) werden umschriebene Entwicklungsrückstände (Achse II), das Intelligenzniveau (Achse III) [12], somatische Störungen (Achse IV, siehe unten), psychosoziale Faktoren (Achse V) [20] und das psychosoziale Funktionsniveau (Achse VI) [21,22] beurteilt. Da die meisten

psychologischen Testinstrumente zur Diagnosesicherung ursprünglich für Erwachsene entwickelt wurden, fehlen entsprechende Tests für Kinder im deutschen Sprachraum nach wie vor. Folgende Tests für Kinder und/oder Jugendliche sind zumindest im Englischen validiert: MDQ (Mood Disorder Questionnaire), YMRS (Young

Mania Rating Scale), Short Form - GBI (General Behavior Inventory) und K-SADS (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia). Letztgenannter Test wurde in Form des WASH-U K-SADS (Washington University K-SADS) weiterentwickelt und enthält altersangepasste Items für Manie [17]. Ähnlich gute Diagnoseinstrumente in deutscher Sprache sind dringend notwendig.

Organische Grunderkrankungen (siehe Tabelle 2) bzw. deren medikamentöse Behandlung als Ursache für maniforme Zustände bei Kindern und Jugendlichen sind selten (z.B. Steroid- oder Steroidentzugpsychose), müssen aber im Rahmen der Erstanamnese berücksichtigt werden [8]. Eine organmedizinische Abklärung mit MRI, EEG und Labor inklusive Hormonstatus sind bei einer Erstmanifestation einer bipolaren Störung obligat.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind in Tabelle 3 dargestellt. An eine differenzierte Diagnostik stellt insbesondere die hyperkinetische Störung (ADHS) eine große Herausforderung. In Bezug auf die Symptomatik gibt es einige Überschneidungen mit der kindlichen Manie [23,24] wie Irritierbarkeit, Hyperaktivität, erhöhtes Sprechtempo und Ablenkbarkeit. Allerdings fehlen bei ADHS die deutlich gehobene Stimmung, Größenvorstellungen, Ideenflucht, Gedankenrasen, ein vermindertes Schlafbedürfnis und Hypersexualität. Mit der Child Behavior Checklist (CBCL) ist ein valides Instrument vorhanden, um zwischen ADHS und bipolarer Störung zu unterscheiden [25].

Die am häufigsten komorbid auftretenden Störungen sind in Tab. 4 angeführt. Neben den angeführten Erkrankungen sind auch noch Zwangsstörungen, Persönlichkeitsstörungen und Essstörungen zu erwähnen. Die zahlreichen Differentialdiagnosen und komorbiden Störungen erschweren oft eine rasche und sichere Diagnosestellung und sind wahrscheinlich mit ein Grund

Psychiatrische Differentialdiagnosen:
ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit – Hyperaktivitätsstörung)
Störung des Sozialverhaltens
Schizoaffektive oder schizophrene Psychosen
Angststörung
Substanzmissbrauch
Delir
Posttraumatische Belastungsstörung
Persönlichkeitsstörungen (insbesondere emotional instabile Persönlichkeitsstörung)

Tabelle 3: Differentialdiagnose einer bipolaren affektiven Störung

Komorbidität:	Kinder	Jugendliche
ADHS	70 – 90 %	30 – 60 %
Störung des Sozialverhaltens	60 – 90 %	20 – 30 %
Substanzmissbrauch	10 %	40 – 50 %
Angststörungen	20 – 30 %	30 – 40 %

Tabelle 4: Prävalenzen von komorbiden psychiatrischen Störungen [32]

für die zumeist zu niedrig angegebenen Prävalenzzahlen bipolarer Störungen bei Kindern und Jugendlichen.

### Biologische und funktionelle Befunde

Die Neurobiologie bipolarer Störungen wird zwar erst in Ansätzen verstanden, könnte aber zukünftig für die Diagnosestellung eine entscheidende Bedeutung gewinnen. Gerade bei Jugendlichen scheint eine höhere genetische Belastung ursächlich mit dem frühen Beginn in Zusammenhang zu stehen. Kinder von Eltern mit einer bipolar affektiven Erkrankung besitzen im Vergleich zu unbelasteten Kindern ein ca. fünffach erhöhtes Risiko selbst an einer bipolaren Störung zu erkranken [26]. Daher könnten neurobiologische Befunde, die an betroffenen Kindern und Jugendlichen erhoben werden, einen großen Beitrag zur Frühdiagnostik und einem besseren Verständnis dieser Erkrankung beitragen.

Typische Befunde sind eine Verminderung der Zahl und Dichte von Gliazellen im präfrontalen Cortex und Hippocampus, eine erhöhte Konzentration von Neuropeptiden im Hypothalamus, so genannte „white matter lesions“ (ein Verlust von Myelinscheiden und Axonen im Frontalhirn), eine verminderte Größe des Cerebellums und eine reduzierte Aktivität im präfrontalen Cortex während der depressiven Phase. Für eine ausführliche Zusammenfassung aller neurophysiologischen Befunde bei bipolaren Kindern und Jugendlichen verweisen wir auf eine rezente Übersicht von Melissa DelBello [27].

Besonders interessant sind aktuelle funktionelle Befunde, die bei Kindern mit bipolaren Störungen eine Überaktivierung der Amygdala links im Vergleich zu gesunden Kindern zeigen. Alle Kinder mussten bei dieser Testreihe, die 2006 am NIMH durchgeführt wurde, eine Beurteilung der Angst in bewusst neutral gewählten Gesichtern vornehmen [28]. Dabei werden cerebrale Regelkreise bei bipolaren Jugendlichen überaktiviert, um so deutlicher, je mehr die

Jugendlichen die Gesichter als feindselig „fehlinterpretieren“. Diese Fehl-wahrnehmung könnte auch Ursache für die bekannt schlechten sozialen Fertigkeiten, das erhöhte Aggressionspotential und die leichtere emotionale Irritierbarkeit von bipolar affektiv erkrankten Jugendlichen sein. Auch Kinder mit bipolaren Störungen haben grundsätzlich Schwierigkeiten, einen Gesichtsausdruck zu deuten und sind leichter frustrier- und ablenkbar. Der Nucleus accumbens, das Putamen und der linke präfrontale Cortex sind beim Lösen emotionaler Aufgaben hyperaktiviert. Im Hintergrund steht die Hypothese, dass ontogenetische Fehlentwicklungen cerebraler Regelkreise die Ursache von psychiatrischen Erkrankungen sein könnten. Ergebnisse von vergleichenden MRI Untersuchungen zeigen, dass die Amygdala bei erkrankten Kindern im Vergleich zu gesunden Kindern kleiner sind. Ein Befund der bei Erwachsenen bisher nicht bestätigt werden konnte. Hier zeigt sich evtl. ein Zusammenhang mit der deutlich schlechteren Prognose einer bipolaren Störung bei frühem Beginn der Erkrankung.

Derzeit laufende f-MRI Untersuchungen des Aktivierungsniveaus der Amygdala an gesunden, aber genetisch belasteten Kindern könnten weitere Aufschlüsse über Pathophysiologie der zugrunde liegenden cerebralen Regelkreise bringen.

## Behandlung

Neben Psychotherapie und Psychoedukation stellen v.a. Psychopharmaka einen wesentlichen Teil der multimodalen Therapie dar. Vergleichbar der Therapie bei Erwachsenen sind Stimmungsstabilisatoren und atypische Antipsychotika dabei die Mittel erster Wahl.

### Lithium

Lithium ist das einzige in Österreich sowohl zur Behandlung der akuten Manie als auch in der Phasenprophylaxe bipolar affektiver Störungen bei Kindern und Jugendlichen (ab 12 Jahren) zugelassene Medikament. Etwa 40 % der Kinder und Jugendlichen sprechen im Rahmen einer akuten manischen oder gemischten Phase gut auf eine Lithium-Monotherapie an [29]. In einer prospektiven, plazebokontrollierten Studie über 6 Wochen bei 25 Jugendlichen mit einer bipolar affektiven Störung und einem komorbid vorliegendem Substanzmissbrauch erwies sich Lithium als effiziente Therapie für beide Störungen [30]. Schlechteres Ansprechen auf Lithium bei akuter Manie wird bei Jugendlichen mit ADHS beschrieben [31].

Die Zieldosis beträgt 30 mg/kg/d aufgeteilt auf 2-3 Einzeldosen mit einem anzustrebenden therapeutischen Serumspiegel von 0,8 bis 1,2 mmol/L. Hypothyreose, Übelkeit, Polyurie, Polydipsie, Tremor, Akne, und Gewichtszunahme werden als häufigste Nebenwirkungen beschrieben. Regelmäßige Kontrollen des Lithiumspiegels, der Nieren- und Schilddrüsenfunktion sind notwendig [32].

### Valproinsäure

Die Ansprechraten für Kinder und Jugendliche mit akuter (Hypo-) Manie oder einer gemischten Phase liegen bei über 50% [29,33]. In einer über 18 Monate gehenden kontrollierten Vergleichsstudie zwischen Lithium und Valproinsäure zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen hinsichtlich der Zeit bis zu einer neuerlichen affektiven Episode [34]. Eine Dosis von 20 mg/kg/d führt normalerweise zu einem therapeutischen Serumspiegel von etwa 80 bis 120 µg/mL. Häufige Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Übelkeit, Sedierung und Tre-

mor [32,34]. Zu beachten sind Berichte über ein gehäuftes Auftreten von polyzystischen Ovarien und damit verbundene erhöhte Androgenwerte unter Einnahme von Valproinsäure bei Frauen mit Epilepsie, insbesondere wenn sie bereits unter 20 Jahren behandelt wurden [35]. Daher sollten Menstruationsstörungen, Hirsutismus, Akne und die pathogenetisch möglicherweise in Zusammenhang stehende Gewichtszunahme bei Mädchen und jungen Frauen immer sorgfältig beobachtet werden.

### Carbamazepin

Die Ansprechrate von Carbamazepin als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit akuter Manie oder einer gemischten Phase liegt mit Lithium vergleichbar bei etwa 40 % [29]. Bei einer Zieldosis von 15 mg/kg/d ist ein Serumspiegel von 7 bis 10 µg/mL zu erwarten. Interaktionen, wie z.B. mit Kontrazeptiva sind aufgrund der Induktion von CYP450 3A4 Enzymen zu beachten. Mögliche Nebenwirkungen, wenn auch selten, sind eine aplastische Anämie oder ein Stevens-Johnson-Syndrom, weiters wurden auch Hyponatriämien, und ein gehäuftes Auftreten von Übelkeit und Sedierung beschrieben [32].

### Weitere Antiepileptika

Für Oxcarbazepin, möglicherweise viel versprechend für die Behandlung bipolarer Störungen bei Erwachsenen [36,37], gibt es noch kaum Daten die eine Anwendung im kinder- und jugendpsychiatrischen Bereich rechtfertigen würden. In einer plazebokontrollierten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Bipolar-I-Störung und akut manischen oder gemischten Phasen zeigte Oxcarbazepin als Monotherapie keine Wirksamkeit [38].

In einer offenen Studie erwies sich Lamotrigin bei bipolarer Depression im Jugendalter in Kombination

und auch in Monotherapie als wirksam [39]. Ähnlich wie bei Erwachsenen wurde in dieser Studie bei den jugendlichen Teilnehmern keine Gewichtszunahme gefunden. Kontrollierte Untersuchungen sind zur Bestätigung dieser positiven Befunde aber notwendig. Das Risiko dermatologischer Nebenwirkungen dürfte aber bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren größer sein als bei Erwachsenen, wobei auch bei Kindern die Häufigkeit mit einer langsamen Dosissteigerung verringert werden kann [32,39].

Nur ein Fallbericht eines 12jährigen Knaben mit einer Bipolar-II-Störung und ADHS beschreibt einen stimmungsstabilisierenden Effekt von Gabapentin über 6 Monate [40].

Etwas bessere Daten gibt es zu Topiramaten. Eine retrospektive Chartanalyse und eine kontrollierte Pilotstudie, beide von DelBello, weisen auf eine Wirksamkeit von Topiramaten in der Behandlung bipolar affektiv erkrankter Kinder und Jugendlicher hin [41,42].

Hinweise gibt es auch für die Sinnhaftigkeit von Kombinationstherapien zweier Stimmungsstabilisatoren [43]. So konnte Findling in zwei prospektiven Untersuchungen Vorteile einer Kombinationstherapie von Lithium und Valproinsäure gegenüber einer Monotherapie mit einer dieser Substanzen, sowohl in der Akut- als auch in der Erhaltungstherapie, nachweisen [34,44,45].

## Atypische Antipsychotika

Eine retrospektive Untersuchung an bipolar affektiv erkrankten Kindern und Jugendlichen von Frazier zeigt, dass mit Risperidon eine Verbesserung der manischen und aggressiven Symptomatik in ca. 80% und eine Verbesserung der psychotischen Symptome in ca. 70% zu erzielen ist [46].

Auch für Olanzapin gibt es mehrere Fallberichte von Jugendlichen, die eine gute Wirksamkeit bei der Behand-

lung einer akuten Manie dokumentieren [47,48]. Chang berichtet über die rasche Besserung der manischen Symptomatik bei drei Kindern nach Kombination von Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator [49]. Eine prospektive Studie von Frazier über 8 Wochen beschreibt eine Ansprechrate von 61% bei Kindern und Jugendlichen mit akuter Manie, Hypomanie oder gemischten Zustandsbildern unter Olanzapin-Monotherapie [50].

Eine kontrollierte doppelblinde Studie von DelBello konnte weiters zeigen, dass eine Kombinationstherapie von Quetiapin und Valproinsäure bei Jugendlichen effektiver in der Behandlung der akuten Manie und eines Mischbildes ist als eine Valproinsäure-Monotherapie [51].

Bei den Nebenwirkungen von atypischen Antipsychotika ist vor allem an die Gewichtszunahme und an die damit verbundenen metabolischen Störungen wie z.B. einen Diabetes mellitus zu denken. Langzeitdaten bei Kindern und Jugendlichen sind hierzu aber noch nicht publiziert. Eine Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen dürfte aber stärker ausgeprägt sein als bei Erwachsenen [52].

## Allgemeine Behandlungsstrategien

Grundsätzlich sollte bei einer bipolar affektiven Erkrankung im Kindes- und Jugendalter zuerst die Stimmung stabilisiert werden und dann allfällige Komorbiditäten wie z.B. ein ADHS oder eine Angststörung behandelt werden [53,54]. Vorpubertäre Kinder mit bipolar affektiver Störung präsentieren zumeist ein hypomanes oder gemischt dysphorisches Zustandsbild und sprechen meist gut auf eine Monotherapie mit einem atypischen Antipsychotikum (Risperidon oder Olanzapin) oder einen Stimmungsstabilisator wie Lithium oder Valproinsäure an [32]. Aufgrund der früheren Wirksamkeit, bedingt auch durch die Möglichkeit einer rascheren Dosissteigerung sind

atypische Antipsychotika zunehmend die erste Therapieoption für manische, hypomane und gemischte Episoden bei Kindern und Jugendlichen [32,55]. Bei einer klassisch euphorischen Manie ohne psychotische Symptome ist die Gabe von Lithium zu erwägen. Bei psychotischen Symptomen als Teil der Manie sind zusätzlich atypische Antipsychotika indiziert [32,56].

Die Rolle von Antidepressiva bei bipolarer Depression bei Kindern und Jugendlichen ist noch kaum wissenschaftlich untersucht. Biederman beschreibt zwar in einer retrospektiven Studie eine Besserung der depressiven Symptomatik unter SSRIs, gleichzeitig war aber auch das Risiko, unter antidepressiver Therapie manische Symptome zu entwickeln um das Dreifache erhöht [57]. Wie bereits erwähnt, könnte Lamotrigin in der Behandlung bipolarer Depression im Jugendalter eine neue Alternative darstellen [39]. Umso mehr, da die Gabe von Antidepressiva an Kinder und Jugendliche und der eventuell damit verbundenen Gefahr vermehrter Suizidgedanken nur nach strengster Indikationsstellung erfolgen sollte. Vorsicht ist auch bei jugendlichen Patienten mit einer bipolar affektiven Störung in Kombination mit einer Angst- oder Zwangsstörung geboten. Möglicherweise kann auch hier durch die höhere Dosierung der Antidepressiva eine pharmakologisch induzierte Manie ausgelöst werden. In solchen Fällen sollte eine kognitive Verhaltenstherapie die primäre Therapieoption für eine begleitende Angst- oder Zwangsstörung darstellen [58,59].

Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen haben einen entscheidenden Stellenwert im Behandlungsplan der bipolar affektiven Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Aufklärung über die Krankheit, die Medikation, mögliche Nebenwirkungen, die nötigen Kontrolluntersuchen und psychoedukative Maßnahmen für die betroffenen Kinder, Jugendlichen und ihre Eltern sind von entscheidender Bedeutung

für den weiteren Erkrankungsverlauf. Maßnahmen wie ein Einschränken von Perioden der Überstimulation, eine entsprechende Schlafhygiene und regelmäßige Aufzeichnungen der Stimmungslage durch Patient und/oder Eltern haben sich als sehr hilfreich erwiesen [32].

## Zusammenfassung und therapeutische Empfehlungen

Eine sorgfältige Diagnostik ist Voraussetzung für eine effektive Therapie. Bei bipolaren Erkrankungen sollte in jedem Fall eine medikamentöse Behandlung mit Stimmungsstabilisatoren wie Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin oder Lamotrigin, eventuell auch in Kombination mit einem Antipsychotikum, erwogen werden. Die pharmakologische Behandlung ist dabei aber immer Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes. Die Entscheidung zur medikamentösen Therapie fällt nach Beurteilung des symptomatischen Schweregrades, der daraus resultierenden Beeinträchtigungen im emotionalen und sozialen Bereich sowie dem zu erwartenden Verlauf. Psychotherapeutische Ansätze, zumeist verhaltenstherapeutisch orientiert, sind insbesondere in depressiven Phasen von großem Nutzen. In manischen Phasen sind psychotherapeutische Methoden aufgrund der mangelnden Einsichtsfähigkeit nur schwer nutzbar. Regelmäßige Psychoedukation, das Erstellen individueller Krisenpläne und die Erarbeitung persönlicher Bewältigungsstrategien unter Einbeziehung der Eltern und anderer wichtiger Bezugspersonen, gehört, auch mit Blick auf die Rückfallprophylaxe, in jeden Behandlungsplan.

## Literatur

- [1] Kraepelin E.: Manic-depressive Insanity and Paranoia. E. & S. Livingstone, Edinburgh 1921.
- [2] Lewinsohn P.M., Klein D.N., Seeley J.R.: Bipolar Disorders in A Community Sample of Older Adolescents - Prevalence, Phenomenology, Comorbidity, and Course. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34, 454-463 (1995).
- [3] Youngstrom E.A., Duax J.: Evidence-based assessment of pediatric bipolar disorder, part I: Base rate and family history. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44, 712-717 (2005).
- [4] Jonas B.S., Brody D., Roper M., Narrow W.E.: Prevalence of mood disorders in a national sample of young American adults. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 38, 618-624 (2003).
- [5] Kashani J.H., Beck N.C., Hooper E.W., Fallahi C., Corcoran C.M., Mcallister J.A., Rosenberg T.K., Reid J.C.: Psychiatric-Disorders in A Community Sample of Adolescents. *American Journal of Psychiatry* 144, 584-589 (1987).
- [6] Wozniak J., Biederman J., Kiely K., Ablon J.S., Farone S.V., Mundy E., Mennin D.: Mania-Like Symptoms Suggestive of Childhood-Onset Bipolar Disorder in Clinically Referred Children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34, 867-876 (1995).
- [7] Post R.M., Kowatch R.A.: The health care crisis of childhood-onset bipolar illness: Some recommendations for its amelioration. *Journal of Clinical Psychiatry* 67, 115-125 (2006).
- [8] Braun-Scharm H., Bilke O.: Differential diagnosis and pharmacotherapy of juvenile mania - A review. *Psychiatrische Praxis* 33, 40-46 (2006).
- [9] Soutullo C.A., Chang K.D., Diez-Suarez A., Figueroa-Quintana A., Escamilla-Canales I., Rapado-Castro M., Ortuno F.: Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disorders*; 7, 497-506 (2005).
- [10] Kutcher S.P., Marton P., Korenblum M.: Relationship Between Psychiatric-Illness and Conduct Disorder in Adolescents. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie* 34, 526-529 (1989).
- [11] Coryell W., Leon A.C., Turvey C., Akiskal H.S., Mueller T., Endicott J.: The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *Journal of Affective Disorders* 67, 79-88 (2001).
- [12] Shiratsuchi T., Takahashi N., Suzuki T., Abe K.: Depressive episodes of bipolar disorder in early teenage years: changes with increasing age and the significance of IQ. *Journal of Affective Disorders* 58, 161-166 (2000).
- [13] Findling R.L., Gracious B.L., McNamara N.K., Youngstrom E.A., Demeter C.A., Branicky L.A., Calabrese J.R.: Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disorders* 3, 202-210 (2001).
- [14] Geller B., Luby J.: Child and adolescent bipolar disorder: A review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36, 1168-1176 (1997).
- [15] Jones P.M., Berney T.P.: Early Onset Rapid Cycling Bipolar Affective-Disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 28, 731-738 (1987).
- [16] Geller B., Zimmerman B., Williams M., Bolhofner K., Craney J.L., DelBello M.P., Soutullo C.A.: Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 10, 157-164 (2000).
- [17] Geller B., Zimmerman B., Williams M., Bolhofner K., Craney J.L., DelBello M.P., Soutullo C.: Reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40, 450-455 (2001).
- [18] Geller B., Tillman R., Craney J.L., Bolhofner K.: Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Archives of General Psychiatry* 61, 459-467 (2004).
- [19] Youngstrom E.A., Findling R.L., Calabrese J.R., Gracious B.L., Demeter C., Bedoya D.D., Price M.: Comparing the diagnostic accuracy of six potential screening instruments for bipolar disorder in youths aged 5 to 17 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 43, 847-858 (2004).
- [20] Lofthouse N., Fristad M.A.: Psychosocial interventions for children with early-onset bipolar spectrum disorder. *Clinical Child and Family Psychology Review* 7, 71-88 (2004).

- [21] Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J., Endicott J., Leon A.C., Solomon D.A., Coryell W., Maser J.D., Keller M.B.: Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders - A prospective, comparative, longitudinal study. *Archives of General Psychiatry* 62, 1322-1330 (2005).
- [22] Rucklidge J.J.: Psychosocial functioning of adolescents with and without paediatric bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 91, 181-188 (2006).
- [23] Faraone S.V., Biederman J., Mennin D., Wozniak J., Spencer T.: Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: A familial subtype? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36, 1378-1387 (1997).
- [24] Faraone S.V., Biederman J., Wozniak J., Mundy E., Mennin D., O'Donnell D.: Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36, 1046-1055 (1997).
- [25] Biederman J., Wozniak J., Kiely K., Ablon S., Faraone S., Mick E., Mundy E., Kraus I.: Cbcl Clinical-Scales Discriminate Prepubertal Children with Structured Interview-Derived Diagnosis of Mania from Those with Adhd. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34, 464-471 (1995).
- [26] Hodgins S., Faucher B., Zarac A., Ellenbogen M.: Children of parents with bipolar disorder - A population at high risk for major affective disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 11, 533 (2002).
- [27] DelBello M.P., Adler C.M., Strakowski S.M.: The neurophysiology of childhood and adolescent bipolar disorder. *Cns Spectrums* 11, 298-311 (2006).
- [28] Rich B.A., Vinton D.T., Roberson-Nay R., Hommer R.E., Berghorst L.H., McClure E.B., Fromm S.J., Pine D.S., Leibenluft E.: Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, 8900-8905 (2006).
- [29] Kowatch R.A., Suppes T., Carmody T.J., Bucci J.P., Hume J.H., Kromelis M., Emslie G.J., Weinberg W.A., Rush A.J.: Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 39, 713-720 (2000).
- [30] Geller B., Cooper T.B., Sun K., Zimmerman B., Frazier J., Williams M., Heath J.: Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 37, 171-178 (1998).
- [31] Strober M., DeAntonio M., Schmidt-Lackner S., Freeman R., Lampert C., Diamond J.: Early childhood attention deficit hyperactivity disorder predicts poorer response to acute lithium therapy in adolescent mania. *Journal of Affective Disorders* 51, 145-151 (1998).
- [32] Kowatch R.A., DelBello M.P.: Pediatric bipolar disorder: Emerging diagnostic and treatment approaches. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 15, 73 (2006)
- [33] Wagner K.D., Weller E.B., Carlson G.A., Sachs G., Biederman J., Frazier J.A., Wozniak P., Tracy K., Weller R.A., Bowden C.: An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41, 1224-1230 (2002).
- [34] Findling R.L., McNamara N.K., Youngstrom E.A., Stansbrey R., Gracious B.L., Reed M.D., Calabrese J.R.: Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44, 409-417 (2005).
- [35] Isojarvi J.I.T., Laatikainen T.J., Pakarinen A.J., Juntunen K.T.S., Myllyla V.V.: Polycystic Ovaries and Hyperandrogenism in Women Taking Valproate for Epilepsy. *New England Journal of Medicine* 329, 1383-1388 (1993).
- [36] Ghaemi S.N., Ko J.Y., Katzow J.J.: Oxcarbazepine treatment of refractory bipolar disorder: a retrospective chart review. *Bipolar Disorders* 4, 70-74 (2002).
- [37] Hummel B., Walden J., Stampfer R., Dittmann S., Amann B., Sterr A., Schaefer M., Frye M.A., Grunze H.: Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbazepine in an open trial with an on-off-on design. *Bipolar Disorders* 4, 412-417 (2002).
- [38] Wagner K.D., Kowatch R.A., Emslie G.J., Findling R.L., Wilens T.E., McCague K., D'Souza J., Wamil A., Lehman R.B., Berv D., Linden D.: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry* 163, 1179-1186 (2006).
- [39] Chang K., Saxena K., Howe M.: An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 45, 298-304 (2006).
- [40] Hamrin V., Bailey K.: Gabapentin and methylphenidate treatment of a preadolescent with attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 11, 301-309 (2001).
- [41] Del Bello M.P., Kowatch R.A., Warner J., Strakowski S.M.: Topiramate treatment for pediatric bipolar disorder: A retrospective chart review. *Biological Psychiatry* 51, 37 (2002).
- [42] DelBello M.P., Findling R.L., Kushner S., Wang D., Olson W.H., Capece J.A., Fazzino L., Rosenthal N.R.: A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44, 539-547 (2005).
- [43] Kowatch R.A., Sethuraman G., Hume J.H., Kromelis M., Weinberg W.A.: Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 53, 978-984 (2003).
- [44] Findling R.L., McNamara N.K., Gracious B.L., Youngstrom E.A., Stansbrey R.J., Reed M.D., Demeter C.A., Branicky L.A., Fisher K.E., Calabrese J.R.: Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 42, 895-901 (2003).
- [45] Findling R.L., McNamara N.K., Stansbrey R., Gracious B.L., Whipkey R.E., Demeter C.A., Reed M.D., Youngstrom E.A., Calabrese J.R.: Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom restabilization. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 45, 142-148 (2006).
- [46] Frazier J.A., Meyer M.C., Biederman J., Wozniak J., Wilens T.E., Spencer T.J., Kim G.S., Shapiro S.: Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: A retrospective chart review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38, 960-965 (1999).
- [47] Khouzam H.R., El Gabalawi F.: Treatment of bipolar I disorder in an adolescent with olanzapine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 10, 147-151 (2000).
- [48] Soutullo C.A., Sorter M.T., Foster K.D., McElroy S.L., Keck P.E.: Olanzapine in the treatment of adolescent acute mania: a report of seven cases. *Journal of Affective Disorders* 53, 279-283 (1999).
- [49] Chang K.D., Ketter T.A.: Mood stabilizer augmentation with olanzapine in

- acutely manic children. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 10, 45-49 (2000).
- [50] Frazier J.A., Biederman J., Tohen M., Feldman P.D., Jacobs T.G., Toma V., Rater M.A., Tarazi R.A., Kim G.S., Garfield S.B., Sohma M., Gonzalez-Heydrich J., Risser R.C., Nowlin Z.M.: A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 11, 239-250 (2001).
- [51] DelBello M.P., Schwiers M.L., Rosenberg H.L., Strakowski S.M.: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41, 1216-1223 (2002).
- [52] Ratzoni G., Gothelf D., Brand-Gothelf A., Reidman J., Kikinon L., Gal G., Phillip M., Apter A., Weizman R.: Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: A comparative prospective study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41, 337-343 (2002).
- [53] Biederman J., Mick E., Prince J., Bostic J.Q., Wilens T.E., Spencer T., Wozniak J., Faraone S.V.: Systematic chart review of the pharmacologic treatment of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in youth with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 9, 247-256 (1999).
- [54] Scheffer R.E., Kowatch R.A., Carmody T., Rush A.J.: Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *American Journal of Psychiatry* 162, 58-64 (2005).
- [55] Wozniak J.: Recognizing and managing bipolar disorder in children. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 18-23 (2005).
- [56] Kafantaris V., Coletti D.J., Dicker R., Padula G., Kane J.M.: Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40, 1448-1456 (2001).
- [57] Biederman J., Mick E., Spencer T.J., Wilens T.E., Faraone S.V.: Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 10, 185-192 (2000).
- [58] Masi G., Toni C., Perugi G., Mucci M., Millepiedi S., Akiskal H.S.: Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: A neglected comorbidity. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie* 46, 797-802 (2001).
- [59] Wagner K.D.: Bipolar disorder and comorbid anxiety disorders in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry* 67, 16-20 (2006).
- [60] Laux G.: Anhaltende, manische und bipolare Störungen. In: Möller H.J., Laux G., Kapfhammer H.P.: *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York. 2000.

PD Dr. Wolfgang Aichhorn  
 Univ.-Klinik für Psychiatrie und  
 Psychotherapie  
 PMU Salzburg  
 Christian-Doppler-Klinik  
 w.aichhorn@salk.at

# Kognitive Störungen bei bipolaren Erkrankungen

Gabriele Sachs, Markus Schaffer und Bernadette Winklbaur

*Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie, Medizinische Universität Wien*

## Schlüsselwörter:

Bipolare affektive Störung – manisch-depressive Erkrankung – Kognition – Neuropsychologie

## Keywords:

Bipolar affective disorders – mania – depression – euthymia – cognition – neuropsychology

## Kognitive Störungen bei bipolaren Erkrankungen

Bipolare Erkrankungen (BD) sind häufig mit kognitiven Störungen assoziiert, die wesentlich auf das Alltagsverhalten und den Krankheitsverlauf Einfluss nehmen. Sie beeinträchtigen sowohl die soziale Integration als auch die berufliche Leistungsfähigkeit. Es konnten eine Reihe von kognitiven Beeinträchtigungen gefunden werden, die sich als stabil und überdauernd erweisen und auch in den Remissionsphasen vorhanden sind. Es sind dies Störungen der Daueraufmerksamkeit, der Gedächtnisfunktionen und der exekutiven Funktionen (wie kognitive Flexibilität und Problemlöseverhalten). Die Defizite sind ähnlich den kognitiven Störungen bei Patienten mit schizophrener Erkrankung, erweisen sich jedoch als weniger schwer ausgeprägt. Als zugrunde liegende pathophysiologische Korrelate werden neuronale Störungen

in den cerebralen Funktionssystemen sowie neuroanatomische Strukturdefizite angenommen.

Bisherige Therapieergebnisse zur Behandlung der kognitiven Störungen bei BD weisen darauf hin, dass klassische Stimmungstabilisierer und atypische Antipsychotika möglicherweise zu Verbesserungen kognitiver Parameter, wie exekutiver Funktionen und Wortflüssigkeit, führen und dadurch einen entscheidenden Beitrag zu gesteigerter Lebensqualität und verbesserter sozialer Performance leisten könnten.

## Cognitive Deficits in Bipolar Disorder

Bipolar disorders are often associated with cognitive deficits which have an influence on social functioning and the course of the illness. These deficits have an impact on occupational ability and social integration. To date, specific cognitive domains have been found which characterise bipolar affective disorders. However, there is evidence of stable and lasting cognitive impairment in all phases of the disorder, including the remission phase, in the following domains: sustained attention, memory and executive functions (e.g. cognitive flexibility and problem solving). Although their cognitive deficits are comparable the deficits in patients with schizophrenia are more severe than those with bipolar disorder. Recent brain imaging findings indicate structural and functional

abnormalities in the cortical and limbic networks of the brain in patients with bipolar disorder compared to healthy controls. Mood stabilizer and atypical antipsychotics may reduce cognitive deficits in certain domains (e.g. executive functions and word fluency) and may have a positive effect on quality of life and social functioning.

## Einleitung

Kognitive Störungen wurden in den letzten Jahren bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen festgestellt, insbesondere bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung [27, 63], unipolarer Depression und BD [43, 44, 51]. Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen spielen im Hinblick auf die Psychopathologie, den Schweregrad der Erkrankung sowie den Krankheitsverlauf eine wichtige Rolle, da sie das psychosoziale Funktionsniveau und die Alltagsfunktionen wesentlich beeinflussen.

Kognitive Bereiche umfassen globale kognitive Funktionen, Aufmerksamkeit/Konzentration, exekutive Funktionen (wie kognitive Flexibilität und Problemlösefähigkeit), Sprache, visuell räumliche Fähigkeiten, Gedächtnis und psychomotorische Fähigkeiten [8]. Patienten mit BD weisen im Verlauf ihrer Erkrankung eine Reihe Defizite in diesen Bereichen auf, wobei diese die so genannten andauernden Störungen („Trait

Marker“) Daueraufmerksamkeit, verbales Lernen, Gedächtnis sowie Exekutivfunktionen (wie strategisches Denken und Problemlösefähigkeiten) zu betreffen scheinen [13, 21, 23, 44, 51, 57].

Zur Testung der kognitiven Funktionen bei BD werden standardisierte objektive Testverfahren verwendet. Als Überprüfungsinstrumente im Rahmen von Untersuchungen zu kognitiven Beeinträchtigungen stehen eine Reihe von neurokognitiven Testbatterien zur Verfügung, die je nach Fragestellung für eine klinische Untersuchung oder wissenschaftliche Fragestellung entweder als Papier/Bleistift Tests oder in computerisierter Version zum Einsatz kommen.

Das neuropsychologische Profil bei BD ist derzeit schwer beschreibbar, da methodisch gut durchgeführte Studien noch fehlen. Meist mangelt es an genügender Fallzahl. Ein weiterer Schwachpunkt der existierenden Studien ist die Heterogenität der verwendeten Tests, sodaß ein Vergleich oft schwer durchführbar ist. Klinische Studien sollen, entsprechend den neuropsychologischen Untersuchungsmethoden für schizophrene Patienten psychologische Testsysteme verwenden die gut replizierbar und für Testwiederholung geeignet sind [27].

Longitudinalstudien, ergänzt durch strukturelle und funktionelle Brainimaging Studien können in zukünftigen Studien dazu beitragen, differenzierter überdauernde kognitive Störungen und zugrundeliegende neurobiologische Mechanismen bei BD zu identifizieren.

## Kognitive Störungen in den einzelnen Krankheitsphasen der BD

Kognitive Störungen treten in allen Krankheitsphasen auf, sie sind sowohl in den Krankheitsepisoden als auch in den Remissionsphasen vor-

handen [3, 45]. Mahli et al. [40] haben in einer Metaanalyse dargestellt, dass die einzelnen kognitiven Bereiche in jeder Krankheitsphase deutlich beeinträchtigt sind.

Das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigungen hängt vom Erstmanifestationsalter, der Schwere des Krankheitsverlaufes [66, 76], den subklinischen Symptomen während der Remissionsphasen [19] und der Anzahl der depressiven Episoden ab [31, 21]. Martinez et al. [45] zeigten, dass die Krankheitsdauer sowie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und Suizidversuche mit größeren Gedächtnisdefiziten, Aufmerksamkeitsstörungen und mit Beeinträchtigungen in Exekutivfunktionen in Zusammenhang stehen. Van Gorp et al. [78] fand, dass die Anzahl der manischen oder depressiven Episoden mit dem Ausmaß kognitiver Störungen korreliert. Die meisten Studien weisen darauf hin, dass die Anzahl der manischen Episoden, die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und die Dauer der Erkrankung am deutlichsten mit kognitiven Dysfunktionen in Zusammenhang stehen. Die Anzahl der manischen Episoden korrelierte mit Defiziten in den verbalen Gedächtnisfunktionen [78, 13, 45].

### Phase der Bipolaren Depression

Im Vergleich von unipolarer Depression und BD fanden sich ähnliche Beeinträchtigungen in Gedächtnisfunktionen und exekutiven Funktionen, Störungen im verbalen Gedächtnis sind bei BD etwas stärker ausgeprägt [75, 7]. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patienten mit BD häufiger hospitalisiert und durch die Erkrankung schwerer beeinträchtigt sind [79, 29]. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen haben Patienten mit BD größere Aufmerksamkeitsdefizite, sowie Defizite beim Problemlöseverhalten, bei der Entscheidungsfindung [49, 74] und der Wortflüssigkeit [45, 55]. Depressive bipolare Patienten haben im Vergleich zu manischen und euthymen

Patienten stärkere Beeinträchtigungen in der verbalen Wortflüssigkeit.

Bisher konnten Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen gut bei Patienten mit bipolarer Depression nachgewiesen werden. Insbesondere kommt es zu einer reduzierten kognitiven Flexibilität (Fähigkeit bestimmte Denk- und Verhaltensweisen je nach Situationsanforderung umzustellen) bzw. Fluency-Leistung (Wortflüssigkeit oder figurale Flüssigkeit). Beide setzen Produktivität voraus. Produktivität heißt in diesem Zusammenhang, dass verschiedene Verhaltens- und Reaktionsmöglichkeiten entworfen werden können [35, 5].

In der Metanalyse von Robinson et al. [60] fanden sich deutliche Korrelationen zwischen der Anzahl der depressiven Episoden und der kognitiven Störungen. Die Zusammenhänge zeigten sich besonders zwischen depressiven Episoden und exekutive Funktionen, verbalem Lernen, visuellem Gedächtnis und räumlichen Arbeitsgedächtnis [59].

### Phasen der Bipolaren Manie and Hypomanie

In diesen Krankheitsphasen wurden besonders Defizite im Bereich der Daueraufmerksamkeit gefunden [13]. Störungen der Daueraufmerksamkeit führen zu Defiziten im Erwerb und Behalten von verbalen und nonverbalen Informationen und in der verbalen Wortflüssigkeit [74]. Martinez et al. [45] konnten zeigen, dass Patienten mit häufigen manischen Episoden vermehrt Defizite im verbalen Lernen aufweisen.

Manische Patienten haben Probleme mit Planung, Problemlöseverhalten und Entscheidungsfindung, was oft zu Schwierigkeiten im Urteilsvermögen führt [49]. Diese Störungen werden in Zusammenhang mit Impulskontrollstörungen diskutiert. Bei der Manie scheint eine verminderte Fähigkeit zur Reaktionsinhibition eine Rolle zu spielen [35].

In einigen Studien wiesen die manischen Patienten im Vergleich zu Patienten in einer depressiven Phase deutlichere Störungen in den verbalen Gedächtnisleistungen auf [3] sowie in den Exekutivfunktionen [17]. Sweeney et al. [74] untersuchten kognitive Defizite bei Patienten mit BD mit der „CANTAB Testbatterie“, welche ein weites Spektrum an Kognitionen abdeckt, und fanden verminderte Leistungen in den Bereichen Exekutivfunktionen, episodisches Gedächtnis und Kurzzeitgedächtnis bei Patienten während manischer/gemischter Phasen signifikant stärker ausgeprägt. Generell zeigte sich eine schwache Ausprägung dieser kognitiven Beeinträchtigungen sowohl bei Patienten mit bipolarer als auch bei jenen mit unipolarer Depression.

Insgesamt korreliert die Anzahl der manischen Episoden mit Defiziten im verbalem Gedächtnis und exekutiven Funktionen [60].

#### *Phase der Euthymia*

Es ist nicht überraschend, dass es während einer akut manischen oder depressiven Phase zu kognitiven Störungen kommen kann. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass auch in der euthymen Phase der Erkrankung eine Reihe von kognitiven Defiziten persistiert [31, 49, 76], die dann auch häufig zu psychosozialen Beeinträchtigungen führen. Ferrier et al. [20] fanden spezifische Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis und den exekutiven Funktionen. Weitere Defizite, die in der euthymen Phase auftraten, betreffen verbales Lernen und deklaratives Gedächtnis [78], Aufmerksamkeit, visuell räumliche Organisation und verbale Wortflüssigkeit [25, 43, 45, 61, 62]. In einer Metaanalyse waren exekutive Funktionen und verbales Lernen [60] die neuropsychologischen Bereiche mit den größten Effektstärken. Geringere Effektstärken wurden für verbales Gedächtnis, kognitive Flexibilität und Daueraufmerksamkeit nachgewiesen. Wesentlich scheint in diesem

Zusammenhang, dass die beobachteten Ergebnisse sich nicht auf Unterschiede in der prämorbidem Intelligenz zurückführen lassen, da Patienten und Kontrollgruppen in Bezug auf diesen Parameter gematched wurden. Weniger Evidenz scheint es für Aufmerksamkeitsdefizite zu geben. Es existieren widersprüchliche Studienergebnisse. Clark et al [13], fanden Defizite in der Daueraufmerksamkeit von euthymen bipolaren Patienten, andere Studien zeigten keine Defizite in der Aufmerksamkeit [62, 57].

#### **Gibt es spezifische kognitive Störungen bei BD?**

Vergleicht man BD- und Schizophreniepatienten, so finden sich ähnliche kognitive Defizite. Bisherige Studien zeigten, dass schizophrene Patienten ebenfalls sehr konsistent an kognitiven Störungen leiden [27, 63, 64]. Dazu zählen Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit, der Gedächtnisfunktionen sowie der exekutiven Funktionen. Diese Störungen sind bei schizophrenen Patienten auch während der Remissionsphasen vorhanden und beeinträchtigen sowohl die soziale Integrationsfähigkeit als auch die berufliche Leistungsfähigkeit. Vergleichsstudien ergaben besondere Ähnlichkeiten in der Aufmerksamkeitsspanne [72], der selektiven Aufmerksamkeit [50] und der kognitiven Flexibilität [48]. Kognitive Störungen sind sowohl bei Schizophrenie als auch bei Manie vorhanden [52], auch schon in frühen Erkrankungsstadien [47] und haben Einfluss auf Aufmerksamkeit und Gedächtnisfunktionen. Dickerson et al. [16] konnten zeigen, dass Patienten mit BD und Schizophrenie Defizite in verschiedenen kognitiven Bereichen aufweisen, die Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung jedoch insgesamt deutlich stärker beeinträchtigt waren. Die Patientengruppen unterschieden sich im Aus-

maß der Beeinträchtigung deutlich, es konnten jedoch keine spezifischen Störungsmuster für einzelne Erkrankungsgruppen nachgewiesen werden.

#### **Einfluss der kognitiven Störungen bei BD auf psychosoziale Aktivitäten**

Aufgrund ihrer Symptomatik und damit verbundener kognitive Defizite erleiden Patienten mit BD signifikante funktionelle Einbußen der Lebensqualität [30], die sich in Form von Beeinträchtigungen am Arbeitsplatz, bei Freizeitaktivitäten sowie in sozialen und familiären Interaktionen bemerkbar machen. Kognitive Störungen sind bei BD mit schlechterem sozialem Outcome verbunden [42, 77]. Da kognitive Beeinträchtigungen bei vielen Patienten auch nach klinischer Verbesserung der affektiven Symptomatik persistieren, bleiben die Einschränkungen in den täglichen Aktivitäten auch in Remissionsphasen bestehen [42]. Nach Martinez-Aran et al. [42] korrelieren Wortflüssigkeit, verbales Lernen und Gedächtnis sowie die Performance exekutiver Funktionen mit sozialem Funktionieren und verbesserter Arbeitsfähigkeit, wobei die Wortflüssigkeit einen besonders guten Indikator für psychosoziale Fertigkeiten darstellt. Das Ausmaß der funktionellen Einschränkungen korrelierte jedoch weder mit der Krankheitsdauer, noch mit der Anzahl der Krankheitsepisoden und Spitalsaufenthalte. In einer Vergleichsstudie von Patienten mit Schizophrenie und BD zeigten bipolare Patienten mit ausgeprägten Beeinträchtigungen im Problemlöseverhalten die meisten Störungen in Bezug auf psychosoziale Aktivitäten [34].

Es gilt daher im Hinblick auf adäquate Behandlungsstrategien auch sicher zu stellen, dass eine neuropsychologische Rehabilitation neben der Verbesserung der kognitiven Störungen auch die Beeinträchtigungen in

der Gesamtperformance der Alltagsaktivitäten zu verringern vermag.

## Strukturelle und funktionelle neuronale Korrelate und kognitive Defizite bei BD

Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren können neuronale Korrelate von kognitiven Störungen bei BD dargestellt werden. Bisherige Studien fanden nicht nur neuroanatomische Strukturveränderungen. Es konnten mit funktionell bildgebende Techniken auch die bei kognitiven Defiziten beteiligten neuronale Netzwerkstörungen bei BD abgebildet werden. Bildgebende Verfahren können Hinweise auf mögliche Zusammenhänge zwischen kognitiven Funktionsdefiziten und neuropathologischen Befunden liefern und werden zur Darstellung komplexer Funktionssysteme auf kortikaler und subkortikaler Ebene eingesetzt.

## Hirnstrukturelle Defizite, Ventrikelvergrößerung

Die im Rahmen der bipolaren affektiven Störungen phasenunabhängig gefundenen kognitiven Defizite weisen auf die Beteiligung frontaler, temporaler und subkortikaler Hirnareale hin [25, 51, 70]. Vergrößerungen der Hirnventrikel wurden sowohl bei BD [53] als auch bei Schizophrenie gefunden. Dieses Ergebnis stellt somit möglicherweise ein unspezifisches Charakteristikum bei schweren psychiatrischen Erkrankungen dar. Häufiger als bei Schizophrenie oder anderen affektiven Störungen konnten hingegen bei BD Signalhyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz der Frontallappen und in den Basalganglien festgestellt werden, die mit einer Verringerung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit korrelieren [4], fronto-sub-

kortikalen Veränderungen (verminderte präfrontale und hippocampale Volumina) bei manischen Patienten korrelieren hingegen mit einer Beeinträchtigung in der Daueraufmerksamkeit [65]. Diese Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang der neuroanatomischen Strukturen mit den für die Manie charakteristischen Aufmerksamkeitsdefiziten hin. Strakowski et al. [70] stellten bei Patienten mit BD im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Vergrößerung des Striatums fest und konnten zeigen, dass die Vergrößerungen bereits im Frühstadium der Erkrankung vorhanden sind und nicht Folge eines chronischen Krankheitsverlaufes. Defizite in der grauen Hirnsubstanz zeigen sich besonders im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), meist in der linken Hemisphäre [25], sowie bilateral im ventralen präfrontalen Cortex (VPFC) [24, 25, 38] und in einigen Studien im linken Gyrus Cinguli [18, 38], wobei sich Korrelationen zwischen exekutiven Funktionen und anteriorem Cingulum fanden [83]. Im Gegensatz dazu wurden die Volumina beider oder nur der linken Amygdala bei Patienten mit chronischer bipolarer Störung als vergrößert beschrieben [7, 25, 71].

## Dysfunktionale Aktivierungsmuster

Funktionelle bildgebende Studien ergaben, dass vor allem der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) sowie das anteriore Cingulum bei BD in bestimmten Krankheitsphasen unterschiedliche Aktivierungsmuster zeigen. So fand sich während depressiver Episoden eine verringerte Aktivität des DLPFC und eine erhöhte Aktivität in der Amygdala, in manischen Phasen wurden hingegen eine verminderte Aktivität im ventralen präfrontalen Cortex (VPFC) und gesteigerte Aktivität im anterioren Cingulum beschrieben [25]. Die Interaktionen dieser dysfunktionalen

neuronalen Aktivierungsmuster im DLPFC, VPFC und der Amygdala könnten ein Charakteristikum bei BD darstellen. Hinweise auf neuropathophysiologische Dysfunktionen des „anterioren limbischen Netzwerkes“ bei BD konnten auch von Strakowski et al. [69] gefunden werden. Das „anteriore limbische Netzwerk“ besteht aus miteinander in Verbindung stehenden kortikalen und subkortikalen Arealen, die das komplexe soziale und emotionale Verhalten modulieren. FMRI Studien [6, 54, 70] stützen die Hypothese, dass ein persistierendes dysfunktionales anteriores limbisches Netzwerk auch bei euthymer bipolaren Patienten vorhanden ist. Im speziellen zeigten Patienten mit BD eine erhöhte Aktivierung in limbischen und paralimbischen Arealen (Parahippocampus/ Amygdala und Inselregion), sowie in ventrolateral prefrontalen Regionen. Bei bipolaren Patienten fand sich während einer Aufmerksamkeitsaufgabe eine Zunahme der cerebralen Aktivierung in den Gehirnregionen, die für emotionales Arousal zuständig sind [69]. In einer Studie von Gruber et al. [28] konnten reduzierte Aktivierungsmuster im anterioren Cingulum sowie eine kompensatorische Zunahme der Aktivierung im DLPFC während einer kognitiven Aufgabe gefunden werden. Selektive Aufmerksamkeit ist mit einer Minderaktivierung im VPFC assoziiert [32]. Die Ursache für persistierende Defizite der Daueraufmerksamkeit während euthymer Phasen könnte in einer Überschneidung der für Aufmerksamkeit und Emotionen zuständigen Netzwerke im anterioren Cingulum zu finden sein. Eine Dysregulation des anterioren limbischen Netzwerkes könnte die Funktionsbeeinträchtigung der für kognitive Leistungen zuständigen Hirnareale erklären. Möglicherweise besteht bei bipolaren Patienten eine Dysfunktion von hemmenden kognitiven Netzwerken, die dann zu einer Überaktivierung emotionaler neuronaler Regelkreise führen [46] und kognitive Störungen verursachen.

Einschränkend für die zuletzt dargestellten Ergebnisse muss angemerkt werden, dass bei der Durchführung mit bildgebenden Verfahren die Anzahl der untersuchten Probanden gering ist. Eine häufig geäußerte Kritik an bildgebenden Verfahren ist, dass die gefundenen Unterschiede auf unspezifischen motivationalen Differenzen beruhen. Insgesamt legen diese Befunde jedoch nahe, dass nicht von einem einzelnen gestörten Hirnareal bei BD auszugehen ist, vielmehr scheinen multilokal organisierte Systeme und Netze kortikale Dysfunktionen aufzuweisen.

Weitere mögliche Faktoren, die die Ergebnisse bildgebender Untersuchungen beeinflussen könnten sind klinische Variablen, Langzeitmedikation, Hospitalisierungsrate und Chronizität der Erkrankung. Die meisten Studien wurden als Querschnittsstudien geplant. Zukünftige Studien erfordern zur Verhinderung von methodischen Artefakten den Einschluss von unbehandelten erstmanifestierten Patienten. Damit kann eher die Frage geklärt werden, ob die strukturellen und funktionellen Veränderungen im Gehirn das Resultat einer neuronalen Entwicklungsstörung sind und schon vor Auftreten der ersten Symptomatik vorhanden waren, oder als Ergebnis des Krankheitsverlaufes zu werten sind.

### Medikamentöse Behandlungsstrategien

Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Effektivität von Psychopharmaka auf kognitive Störungen bei BD untersucht haben. Pharmakotherapie zur Behandlung von BD, wie Lithium, Antiepileptika, Antidepressiva und atypische Antipsychotika zeigten unterschiedliche Wirkungen auf kognitive Störungen [39]. Obwohl bekannt ist, dass einige Psychopharmaka aufgrund von Nebenwirkungen auch kognitive Beeinträchtigungen bei BD verursachen können [37], existieren bereits erste Hinweise darauf, dass klassische Stimmungsstabilisierer keine kognitiven Störungen verursachen, wie dies vor allem für Lithium gezeigt werden konnte. Lithium könnte möglicherweise verstärkte Neurogenese im Hippocampus anregen [11,41], die Ergebnisse sind jedoch noch kontroversiell [39]. In der Studie von Khan et al. wurde unter Lamotriginthherapie eine Verbesserung der kognitiven Funktionen berichtet [33]. Über die Wirkung von Valproinsäure und Carbamazepin fanden sich widersprüchliche Befunde in der Literatur [39], in Fallstudien besserten sich kognitive Störungen unter Valproinsäure [68].

Obwohl eine Reihe von Studien bereits eine Verbesserung von kognitiven Störungen bei Patienten mit Schizophrenie gezeigt hat, gibt es bisher noch wenige Daten zur Wirkung der neuen Antipsychotika bei BD. Eine erste Studie mit Risperidon zeigte deutliche Verbesserungen der exekutiven Funktionen sowie der erkrankungsbedingten beruflichen Beeinträchtigungen[58]. In einer placebo-kontrollierten Untersuchung manischer Patienten fanden Shi et al. [67] unter Behandlung mit Olanzapin Verbesserungen im PANSS- Kognitionsscore.

Die Verbesserung kognitiver Leistungen unter einer Behandlung mit Olanzapin gegenüber einer Valproinsäure-Behandlung bei Patienten mit BD in einer akuten manischen Episode verglich eine doppelblinde, randomisierte Untersuchung von Yurgelun-Todd et al. über einen Zeitraum von insgesamt 47 Wochen (3 Wochen Akutbehandlung, 44 Wochen Erhaltungstherapie) [81]. Im Vergleich zum Valproinsäure-Arm zeigte der Olanzapin-Arm nach 47 Wochen neben signifikant stärkeren Verbesserungen im YMRS-Total Score (Manie-Score) auch signifikant bessere Ergebnisse im Hinblick auf kognitive Fähigkeiten wie Wortflüssigkeit und Exekutivfunktionen/Problemlöseverhalten. Diese Ergebnisse konnten in einer prospektiven Unter-

Kognitive Bereiche	Definition/Begriffe	Testverfahren	Zerebrale Areale
<b>Aufmerksamkeit/ Vigilanz</b>	Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Daueraufmerksamkeit, selektive und geteilte Aufmerksamkeit	Continous Performance Test (CPT), d2, Zahlenverbindungstest, Test zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	Ventrolateral präfrontal und limbische Areale [69]
<b>Lernen und Gedächtnis</b>	Speichern und Abrufen von Inhalten, Arbeitsgedächtnis, deklaratives und prozedurales Gedächtnis	Wechsler Memory Scale (Digit Span), Verbaler/Nonverbaler Lerntest (VLT, NVLT), Rey Auditory Verbal, Learning Test (RVALT), Rey-Osterrieth Complex Figure Recall	Temporal, hippocampal, lateral präfrontal [1], [15], [70]
<b>Exekutive Funktionen</b>	Kognitive Flexibilität, Planen, Handeln und Problemlösefähigkeit	Wisconsin Card Sorting Test (WCST),Farben-Wort-Interferenztest (Stroop-Test)	anteriores Cingulum[83] VPFC [32] [25], DLPFC [28]

Tabelle 1: Neurokognitive Bereiche und zerebrale Areale, die bei Patienten mit bipolarer Erkrankung während kognitiver Aktivierungsparadigmen gestörte Signaländerungen im Vergleich zu Gesunden zeigen

suchung bestätigt werden, in welcher die kognitiven Verbesserungen anhand von Selbsteinschätzung der Patienten evaluiert wurden [82]. Diese ersten Hinweise auf eine mögliche Besserung der kognitiven Funktionen unter Olanzapin in der Langzeitbehandlung der BD scheinen umso bedeutender, da kognitive Leistungen als ein erheblicher Bestandteil der Lebensqualität zu verstehen sind. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Olanzapin zu einer Verbesserung kognitiver Parameter und damit assoziierten positiven Auswirkungen auf berufliche wie soziale Fähigkeiten führt und damit einen entscheidenden Beitrag zu gesteigerter Lebensqualität und verbesserten sozialen Fähigkeiten leisten kann.

Eine weitere doppelblinde Studie verglich Olanzapin mit Lithium im Hinblick auf kognitive Störungen und fand nach 52 Wochen Behandlung Effekte in verschiedenen kognitiven Bereichen. Unter Lithiumtherapie verbesserten sich Wiedererinnern, visuell motorische Fähigkeiten und exekutive Funktionen in einem Subtest des WCST. Unter Olanzapin kam es zu einer Verbesserung von Aufmerksamkeitsfunktionen [80].

Zu den wenigen Daten, die bisher zum Thema Verbesserung kognitiver Probleme unter neuen Antipsychotika vorliegen, gehört eine Arbeit von Potkin SG et al. [56] in der Ziprasidon gegen Placebo bei akuter bipolarer Manie verglichen wurde. Es zeigte sich nicht nur eine signifikante Besserung der manischen Symptome, vielmehr konnte auch eine signifikante Besserung der kognitiven Symptome gemessen mit dem PANSS Kognitionsscore gefunden werden.

## Diskussion

Die meisten Studien zu kognitiven Störungen fanden Defizite in besonderer Weise in den Bereichen Daueraufmerksamkeit, verbales Gedächtnis und exekutive Funktio-

nen. Diese Beeinträchtigungen treten in den manischen Phasen, depressiven Episoden und auch Remissionsphasen auf. In den einzelnen Krankheitsphasen der BD kommt es zu spezifischen Beeinträchtigungen im Hinblick auf psychosoziales Funktionieren und kognitive Störungen. So konnten negative Korrelationen zwischen der Anzahl der manischen Episoden und verbalem Gedächtnis festgestellt werden. Auch Patienten mit psychotischen Symptomen zeigen verbale Gedächtnisdefizite, diese stehen mit schwerem Krankheitsverlauf in Zusammenhang. Manische und psychotische Phasen sollten daher in der Therapie besondere Beachtung finden, insbesondere deshalb, da Defizite im verbalen Gedächtnis wesentliche Auswirkungen auf berufliche und soziale Fähigkeiten zeigen. Gedächtnisschwierigkeiten, wie Speichern von neuen Informationen und Wiedererinnern, wirken sich auch auf die Compliance einer Psychopharmakotherapie aus [14] und können psychotherapeutische Interventionen erschweren.

Es gibt bisher nur wenige Daten zu Unterschieden in kognitiven Funktionen bei Patienten mit BD I und II, wobei BD I Patienten ausgeprägtere Gedächtnisprobleme und Defizite im verbalen Lernen zu haben scheinen [45]. Generell schwerere kognitive Störungen zeigten sich bei BD II in einer Studie von Summers et al [73]. Unterschiede in den affektiven Symptomen der Subgruppen könnte für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser ersten Studien eine Rolle gespielt haben.

Insgesamt kann aufgrund der bisherigen Ergebnisse zu kognitiven Störungen von „Traitmarkern“ bei BD ausgegangen werden. In einer Langzeitstudie über 5 Jahre [8] erwies sich Aufmerksamkeit als stabilster kognitiver Bereich.

Es gibt nur wenige Studien, die keine kognitiven Beeinträchtigungen zeigen konnten. So fanden Rubinsztein et al. [62] keine Störungen in den exekutiven Funktionen, jedoch Defi-

zite im visuell-räumlichen Gedächtnis und eine verlängerte Antwortlatenz.

Bei BD finden sich Hinweise auf zerebrale Veränderungen, denen kognitive Defizite zuordbar sind. Erste Ergebnisse, die mit Hilfe von bildgebenden Methoden gefunden wurden, helfen pathophysiologische Prozesse bei Patienten mit BD besser zu verstehen. Dysfunktionale Aktivierungsmuster in fronto-temporalen Arealen stehen mit Störungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und des planmäßigen Handelns in Zusammenhang [1, 15]. Die durchgeführten Studien weisen eine Reihe von methodischen Problemen auf, oft finden sich unklare Remissionskriterien, diagnostische Heterogenität sowie geringe Fallzahlen. Mögliche Einflussfaktoren wie Medikation, residuale klinische Symptome oder intellektuelle Fähigkeiten sollen in Zukunft vermehrt berücksichtigt werden. Insgesamt haben kognitive Störungen jedoch einen wichtigen Stellenwert im Verständnis des Krankheitsbildes BD bekommen. In zukünftigen Studien muss bei der Untersuchung von euthymen Phasen auf eine mögliche Restsymptomatik geachtet und der Einfluss der Medikation berücksichtigt werden, da ein Absetzen der Medikation in der Remissionsphase einen Rückfall induzieren könnte. Es sollten vermehrt Studien mit erstmanifestierten, medikationsfreien Patienten durchgeführt werden.

Bisherige Daten zur Behandlung von kognitiven Störungen bei BD weisen darauf hin, dass klassische Stimmungsstabilisierer möglicherweise effektiv sein könnten, die Ergebnisse sind jedoch kontroversiell. Unter der Therapie mit atypischen Antipsychotika fanden sich erste deutliche Verbesserungen in den exekutiven Funktionen und der Wortflüssigkeit.

Weitere Studien sind notwendig, um die Frage zu klären, wie stabil kognitive Störungen sind und in welcher Weise Psychopharmaka Einfluss

auf kognitive Defizite haben. Zur Verbesserung der kognitiven Störungen und den damit assoziierten Auswirkungen auf Alltagsaktivitäten und berufliche Fähigkeiten sollten neben Psychopharmakotherapie und Psychoedukation auch neuropsychologische Rehabilitationsprogramme zur Anwendung kommen. Damit könnten Krankheitseinsicht und Compliance als Basis für weiterführende psychotherapeutische Interventionen gefördert werden. Es gilt zu klären, ob eine adäquate prophylaktische pharmakologische Behandlung und Psychoedukation eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach sich ziehen bzw. ob eine zusätzliche neuropsychologische Rehabilitation den Einfluss der kognitiven Beeinträchtigungen in Hinblick auf die Gesamtleistung zu verringern vermag.

## Literatur

- [1] Adler C.M., Holland S.K., Schmitz V., Tuchfarber M.J., Strakowski S.M.: Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disorders* 6, 540-549 (2004).
- [2] Balanza-Martinez V., Tabares-Seisdedos R., Selva-Vera G., Martinez-Aran A., Torrent C., Salazar-Fraile J., Leal-Cercos C., Vieta E., Gomez-Beneyto M.: Persistent cognitive dysfunctions in Bipolar I disorder and schizophrenic patients: A 3-year follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics* 74, 113-119 (2005).
- [3] Basso M.R., Lowery N., Neel J., Purdie R., Bornstein R.A.: Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology* 16, 84-91 (2002).
- [4] Bearden C.E., Hoffman K.M., Cannon T.D.: The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorders* 3, 106-150 (2001).
- [5] Beblo Th.: Neuropsychologie affektiver Störungen. In: Lautenbacher S. und Gauggel S. (Hrsg.): Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin 2003.
- [6] Blumberg H.P., Leung H.C., Skudlarski D.R.: A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state-and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Archives of General Psychiatry* 60, 601-609 (2003).
- [7] Brambilla P., Nicoletti M.A., Harenski K.: Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology* 27, 792-799 (2002).
- [8] Burdick K.E., Goldberg J.F., Harrow M., Faull R.N., Malhotra A.K.: Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 194 (4), 255 – 260 (2006).
- [9] Burt T., Prudie J., Peyser S.: Learning and memory in bipolar and unipolar major depression: effects of aging. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Biology* 13, 246-253 (2000).
- [10] Caley A.: Assessment of Neuropsychological Functions in Psychiatric Disorders. American Psychiatric Press, Washington 1999.
- [11] Chen G., Du Rajkowska G.F., Seraji-Bozorgzad N., Manji H.: Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *Journal of Neurochemistry* 75, 1729-1734 (2000).
- [12] Clark L., Iversen S.D., Goodwin G.M.: A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *American Journal of Psychiatry* 158, 1605-1611 (2001).
- [13] Clark L., Iversen S.D., Goodwin G.M.: Sustained attention deficit in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* 180: 313 – 319.
- [14] Colom F., Vieta E., Martinez-Aran A., Reinares. M., Goikolea J.M., Benabarre A., Torrent C., Comes M., Corbella B., Parramon G.: A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in remitted bipolar patients. *Archives of General Psychiatry* 60, 402-407 (2003).
- [15] Deckersbach T., Dougherty D.D., Savage C., McMurrich S., Fischman A.J., Nierenberg A., Sachs G., Rauch S.L.: Impaired recruitment of the dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus during encoding in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 59 (2), 138-146 (2006).
- [16] Dickerson F., Boronow J.J., Stallings C., Origoni A.E., Cole S.K., Yolken R.H.: Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Research* 129, 45-53 (2004).
- [17] Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, Mc Guire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychological Medicine* 34: 811 – 821 (2004).
- [18] Drevets W.C., Price J.L., Simpson J.R.: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386, 824-827 (1997).
- [19] Fava G.A.: Subclinical symptoms in mood disorders: Pathophysiological and therapeutical implications. *Psychological Medicine* 29, 47-61 (1999).
- [20] Ferrier I.N., Stanton B.R., Kelly T.P., Scott J.: Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* 175, 246-251 (1999).
- [21] Ferrier I.N., Thompson J.M.: Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *British Journal of Psychiatry* 180, 293-295 (2002).
- [22] Robinson L.J. and Ferrier I.N.: Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders* 8: 103-116 (2006).
- [23] Fleck D.E., Shear P.K., Zimmermann M.E., Getz G.E., Corey K.B., Jak A., Lebowitz B.K., Strakowski S.M.: Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disorders* 5, 375-380 (2003).
- [24] Frangou S., Hadjulis M., Chitnis X.: The Maudsley Bipolar Disorder Project: brain structural changes in bipolar I disorder. *Bipolar Disorders* 4, 123-124 (2002).
- [25] Frangou S.: The Maudsley bipolar disorder project. *Epilepsia* 46 suppl. 4, 19-25 (2005).
- [26] Gold J.M., Goldberg R.W., McNary S.W., Dixon L.B., Lehman A.F.: Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *American Journal of Psychiatry* 159, 1395-1402 (2002).
- [27] Green M.F., Nuechterlein K.H., Gold J.M., Barch D.M., Cohen J., Essock S., Fenton W.S., Frese F., Goldberg T.E., Heaton R.K., Keefe R.S., Kern R.S., Kraemer H., Stover E., Weinberger D.R., Zalcman S., Marder S.R.: Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry* 56 (5), 301-307 (2004).
- [28] Gruber S.A., Rogowska J., Yurgelun-Todd D.A.: Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. *Journal of Affective Disorders* 82, 191-201 (2004).

- [29] Ilsley J.E., Moffoot A.P.R., O'Carroll R.E.: An analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of Affective Disorders* 35,1-9 (1995).
- [30] Judd L.L., Akiskal H.S.: The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: Re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders* 73, 123-131 (2003).
- [31] Kessing L.V.: Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine* 28, 1027-1038 (1998).
- [32] Kronhaus DM., Lawrence NS., Williams AM., Frangou S., Brammer MJ., Williams SCR., Andrew CM., Phillips ML. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disorders*: 8: 28-39 (2006).
- [33] Khan A., Ginsberg L.D., Asnis G.M.: Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 65, 1483-1490 (2004).
- [34] Laes J.R., Sponheim S.R.: Does cognition predict community function only in schizophrenia? A study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophrenia Research* 84(1), 121 – 131 (2006).
- [35] Lautenbacher S. und Gauggel S. (Hrsg.): *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Springer, Berlin 2003.
- [36] Lebowitz B.K., Shear P.K., Steed M.A., Strakowski S.M.: Verbal fluency in mania. Relationship to number of manic episodes. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology*. 3,177-182 (2001).
- [37] Lund Y., Nissen M., Rafaelsen O.J.: Long-term lithium treatment and psychological functions. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 65, 233-244 (1982).
- [38] Lyoo I.K., Kim M.J., Stoll A.L.: Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biological Psychiatry* 55, 648-651 (2004).
- [39] MacQueen G., Young T.: Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disorders* 5 (Suppl. 2), 53-61 (2003).
- [40] Malhi G.S., Ivanovski B., Szekeres V., Olley A.: Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Canadian Journal of Psychiatry* 49, 813-819 (2004).
- [41] Manji H., Moore G., Chen G.: Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biological Psychiatry* 48,740-754 (2000).
- [42] Martinez-Aran A., Penades R., Vieta E., Colom F., Reinares M., Benabarre A., Salamero M., Gasto C.: Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychotherapy and Psychosomatics* 71, 39-46 (2002).
- [43] Martinez-Aran A., Vieta E., Colom F., Reinares M., Benabarre A., Torrent C., Goikolea J.M., Corbella B., Sanchez-Moreno J., Salamero M.: Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 46 suppl. 1, 16-21 (2002).
- [44] Martinez-Aran A., Vieta E., Colom F., Reinares M., Benabarre A., Gasto C., Salamero M.: Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: Evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and Psychosomatics* 69, 2-18 (2000).
- [45] Martinez-Aran A., Vieta E., Reinares M., Colom F., Torrent C., Sanchez-Moreno J., Benabarre A., Goikolea J.M., Comes M., Salamero M.: Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 161, 262-270 (2004).
- [46] Mayberg H.S., Liotti M., Brannan S.K., McGinnis S., Mahurin R.K., Jerabek P.A.: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry* 156, 675-682 (1999).
- [47] McClellan J., Prezbindowski A., Breiger D., McCurry C.: Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders. *Schizophrenia Research* 68, 21-26 (2004).
- [48] Morice R.: Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania: *British Journal of Psychiatry* 157, 50-54 (1990).
- [49] Murphy F.C., Sahakian B.J.: Neuropsychology of bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* 178 (Suppl), 120-127 (2001).
- [50] Oltmanns T.F.: Selective attention in schizophrenic and manic psychosis: the effect of distraction on information processing. *Journal of Abnormal Psychology* 87, 212-225 (1978).
- [51] Osuji J.L., Cullum M.C.: Cognition in bipolar disorder. *The Psychiatric Clinics of North America* 28, 427-441 (2005).
- [52] Otteson J.P., Holzman P.S.: Cognitive controls and psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology* 85, 125-139 (1976).
- [53] Pearlson G.D.: Structural and functional brain changes in bipolar disorder: a selective review. *Schizophrenia Research* 39, 133-140 (1999).
- [54] Phillips M.L., Drevets W.C., Rauch S.L., Lane R.: Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 54, 515-528 (2003).
- [55] Porter R.J., Gallagher P., Thompson J.M., Young A.H.: Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry* 182, 214-220 (2003).
- [56] Potkin S.G., Keck R.E., Segal S., Ice K., English P.: Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 25(4), 301 – 310 (2005).
- [57] Quraishi S., Frangou S.: Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders* 72, 209-226 (2002).
- [58] Reinares M., Martinez-Aran A., Colom F., Benabarre A., Salamero M., Vieta E.: Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients. *Actas Espanolas de Psiquiatria* 28, 231-238 (2000).
- [59] Robinson L.J. and Ferrier I.N.: Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders* 8: 103-116 (2006).
- [60] Robinson L.J., Thompson J.M., Gallagher P., Goswami U., Young A.H., Ferrier N., Moore P.B.: A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 93, 1005 – 115 (2006).
- [61] Rossi A., Arduini L., Daneluzzo E.: Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research* 34, 333-339 (2000).
- [62] Rubinstein J.S., Michael A., Paykel E.S.: Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine* 30, 1025-1036 (2000).
- [63] Sachs G., Katschnig H.: Cognitive dysfunction in schizophrenic psychoses. Drug and psychological treatment choices. *Psychiatrische Praxis* 28 (2), 60-68 (2001).
- [64] Sachs G., Steger-Wuchse D., Kryspin-Exner I., Gur R.C., Katschnig H.: Facial recognition deficits and cogni-

- tion in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 68 (1), 27-35 (2004).
- [65] Sax K.W., Strakowski S.M., Zimmerman M.E.: Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *American Journal of Psychiatry* 156, 139-141 (1999).
- [66] Scott J., Stanton B.R., Garland A.: Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychological Medicine* 30, 467-472 (2000).
- [67] Shi L., Schuh L.M., Trzepacz P.T., Huang L.X., Namjoshi M.A., Tohen M.: Improvement of Positive and Negative Syndrome Scale cognitive score associated with olanzapine treatment of acute mania. *Current Medical Research and Opinion* 20 (9), 1371-1376 (2004).
- [68] Stoll A., Banov M., Kolbrener M.: Neurologic factors predict a favorable valproate response in bipolar and schizoaffective disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 14, 311-313 (1994).
- [69] Strakowski S.M., Adler C.M., Holland S.K., Mills N., DelBello M.P.: A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 29, 1734-1740 (2004).
- [70] Strakowski S.M., Delbello M.P., Adler C.M.: The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry* 10 (1), 105-116 (2005).
- [71] Strakowski S.M., DelBello M.P., Sax K.W.: Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 56, 254-260 (1999).
- [72] Strauss M.E., Bohannon W.E., Stephens J.H., Pauker N.E.: Perceptual span in schizophrenia and affective disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 172, 431-435 (1984).
- [73] Summers M., Papadopoulou K., Bruno S., Cipolotti L., Ron M.: Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychological Medicine* 36, 1799 – 1809 (2006).
- [74] Sweeney J.A., Kmiec J.A., Kupfer D.J.: Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry* 48,674-685 (2000).
- [75] Tavares J.V., Drevets W.C., Sahakian B.J.: Cognition in mania and depression. *Psychological Medicine* 33, 959-967 (2003).
- [76] Tham A., Englebretson K., Mathe A.A., Johnson L., Olsson E., Aberg-Wistedt A.S.: Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *The Journal of clinical psychiatry* 58, 26-29 (1995).
- [77] Tohen M., Hennen J., Zarate C.M.Jr., Baldessarini R.J., Strakowski S.M., Stoll A.L., Faedda G.L., Suppes T., Gebre-Medhin P., Cohen B.M.: Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *American Journal of Psychiatry* 157, 220-228 (2000).
- [78] van Gorp W.G., Altshuler L., Theberge D.C.: Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Archives of General Psychiatry* 55, 41-46 (1998).
- [79] Wolfe J., Granholm E., Butters N., Saunders E., Janowsky D.: Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 13, 83-92 (1987).
- [80] Yurgelun-Todd D.A., Gruber S.A., Risser R.C., Briggs S.D., Tohen M.: Neurocognitive function after treatment with lithium or olanzapine: a double-blind study. Poster presented at the 60th annual convention of the society of biological psychiatry 2005, Atlanta.
- [81] Yurgelun-Todd D.A., Gruber S.A., Wei H., Risser R., Tohen M.F.: Improved cognitive outcome associated with olanzapine treatment in bipolar patients. Poster presented at CINP 2004.
- [82] Yurgelun-Todd D.A., Shi L., Zhu B., Namjoshi M., Tunis S., Tohen M., Baker R.: Olanzapine versus divalproex: a prospective comparison on self-reported cognitive function in patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*:12 (S3), 308 (2002).
- [83] Zimmerman ME., DelBello MP., Getz GE., Shear PK., Strakowski SM. Anteriorcingulate subregion volumes and executive function in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 8: 281-288 (2006).

Ao.Univ.Prof.  
 DDr. Gabriele Sachs  
 Medizinische Universität Wien  
 Universitätsklinik für Psychiatrie und  
 Psychotherapie  
 Klinische Abteilung für  
 Sozialpsychiatrie  
 gabriele.sachs@meduniwien.ac.at

# Psychotherapeutische Interventionen bei Bipolaren Erkrankungen: Eine Übersicht der Literatur!

Armand Hausmann<sup>1,2</sup>, Christine Hörtnagl<sup>1,2</sup>, Markus Müller<sup>3</sup>, Julie Waack<sup>4</sup>,  
Michaela Walpoth<sup>1</sup> und Andreas Conca<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck

<sup>2</sup> Tagesklinik für Affektive Erkrankungen, Univ.-Klinik für Psychiatrie Innsbruck

<sup>3</sup> Landeskrankenhaus Rankweil, Abteilung der Psychiatrie I

<sup>4</sup> Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren

## Schlüsselwörter:

Bipolare Erkrankungen – Psychotherapie, Psychoedukation – Verhaltenstherapie, Familien-fokussierte Therapie – Interpersonelle Psychotherapie

## Keywords:

Bipolar disorder – psychotherapy – cognitive behavioural therapy – family focussed therapy – psychoeducation – interpersonal psychotherapy

## Psychotherapeutische Interventionen bei Bipolaren Erkrankungen: Eine Übersicht der Literatur!

Die Begleitung und Behandlung einer Bipolaren Erkrankung stellt hohe Anforderungen an Patienten, Angehörige und Therapeuten. Von therapeutischer Seite aus muss viel in psychosoziale Therapien investiert werden, da die Erkrankung mit einem hohen Ausmaß an psychosozialen Belastungen einhergeht. Die klinische Wirksamkeit psychotherapeutischer Programme wurde im Rahmen von kontrollierten randomisierten Studien untersucht. Es sind dies Psychoedukation, kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen (CBT) eine modifizierte Form der

Interpersonellen Psychotherapie (IPSRT) oder familien-fokussierte Formen der Therapie (FFT). Da in diesen add-on Studien bessere Ergebnisse im Sinne von weniger Episoden, längere Zeiten bis zum Rezidiv, höhere Adhärenz, und allgemein verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu den rein pharmakologischen Interventionen gesehen wurden, gilt die Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie derzeit als therapeutischer Standard in der Therapie der Bipolaren Erkrankung.

Die Interventionen sind besser wirksam, wenn die Patienten bei Beginn eine Euthymie aufweisen und verhindern eher manische als depressive Episoden. Es gibt derzeit keine Hinweise auf eine methodenspezifische Wirksamkeit. Psychoedukative Interventionen scheinen in ihrer Wirksamkeit von kurzer Dauer zu sein. Die präventive Wirksamkeit von Booster-Sitzungen wurde noch nicht evaluiert. Diese könnten aber hilfreich sein. Weitere Forschung soll Prädiktoren erarbeiten damit wir in Zukunft wissen welche Patienten besser von psychotherapeutischen Verfahren profitieren können.

## Psychotherapeutic Interventions in Bipolar Disorder: A Review

The treatment of bipolar disorders is a demanding task involving

patients, therapists and relatives. As bipolar disorders are associated to multiple psychosocial disturbances, the management of a bipolar disease should focus on psychosocial interventions. Despite an exploding literature on this topic, psychopharmacological interventions applied as a monotherapy have shown unsatisfactory outcomes. In order to enhance outcome, psychotherapy, such as cognitive behavioural therapy (CBT), psychoeducation, a modified form of interpersonal psychotherapy (IPSRT) or family focussed psychotherapy (FFT) were investigated. When used in conjunction with pharmacotherapy, these interventions may prolong time to relapse, reduce symptom severity, and increase medication adherence. These combinations are currently considered being the golden standard in the treatment of bipolar disorders. Psychotherapeutic interventions as an add-on strategy exert better effects when patients are euthymic at entry. Prevention of manic episodes seems to be more successful as compared to the prevention of depressive episodes. There are currently no hints for a method specific efficacy. Efficacy of psychoeducation seems to be rather short lived. Currently not yet evaluated booster-sessions might help. More data are needed in order to identify patients with a putative good response to psychotherapeutic interventions.

This article discusses these interventions and summarizes the evidence for their efficacy in randomized trials.

## Bipolare Erkrankungen sind mit hohen psychosozialen Belastungen verbunden

Bipolare Erkrankungen sind hochrekurrend mit einer mittleren Rezidivrate von circa 50 % im ersten Jahr und circa 70 % nach 4 Jahren [13]. Ein wichtiger Aspekt in der Ätiologie bipolarer Erkrankungen ist der Beziehungsaspekt. Affektive Erkrankungen können als Dysfunktionalität von Beziehungsmustern aufgefasst werden, respektiv durch solche unterhalten werden. Andererseits sind wiederum die psychosozialen Folgen der Bipolaren Erkrankung sehr groß. Ein Teil der Erkrankten verliert im Laufe der Jahre den sozialen Halt. Oft geht der Arbeitsplatz verloren, die Familie zerbricht, das soziale Umfeld wendet sich in vielen Fällen ab [18]. Die Bewältigung der oftmals verheerenden Auswirkungen einzelner Krankheitsepisoden und anderer psychosozialer Belastungsfaktoren, die hohe Tendenz zur Verleugnung der Erkrankung, und die damit verbundene geringe Medikamenten-Adhärenz, und die hohe Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Episoden, sowie das Bewältigen von Residualsymptomen stehen zusätzlich im Fokus therapeutischen Bemühens. Zusätzlich zu den affektiven Symptomen gesellen sich kognitive Defizite, von denen man früher glaubte, dass sie im Intervall, das heißt zwischen den Phasen bei Bipolaren Patienten nicht zu finden seien. So wiesen in einer Studie alle bipolaren Patienten auch die euthymen, dh. solche ohne akute manische, gemischte oder depressive Symptomatik, Defizite im Bereich verbales Gedächtnis und exekutive Funktionen im Vergleich zu Personen einer Kontrollgruppe auf, welche nie

an affektiven Symptomen zu leiden hatten [30]. Speziell die Defizite bei verbalen Gedächtnisleistungen könnten die verminderte alltägliche Funktionsfähigkeit im Normalleben erklären auch wenn die Patienten in Remission sind [31].

Menschen mit bipolarer Erkrankung weisen eine niedrigere Lebenserwartung auf, welche eventuell durch eine geringere Innanspruchnahme einer medizinischen Versorgung verursacht wird. 25 – 50 % aller Patienten mit einer bipolaren Erkrankung unternehmen einen Suizidversuch. 5–10 % sterben durch Suizid [16].

## Wie soll sich Psychotherapie bei Bipolaren Patienten gestalten?

Im Allgemeinen reicht Psychotherapie von der psychologisch kundigen ärztlichen Führung über beratende und unterstützende psychologische Interventionen bis hin zum Einsatz spezieller Verfahren durch Psychotherapeuten. Wie auch bei anderen Krankheitsbildern reicht das angestrebte Wirkungsziel, bestehende Symptome zu beseitigen oder zu modifizieren, gestörte Verhaltensweisen zu wandeln bis zur Förderung einer günstigen Reifung und Entwicklung der Person. Dabei soll Psychotherapie informieren Kontroll-Erfahrungen und Erfolgserlebnisse vermitteln, Spaß machen, und eine vertrauensvolle Bindung aufbauen [15].

Ebenso wie die Pharmakotherapie richtet sich auch die Psychotherapie nach dem jeweiligen Krankheitsstadium. Während in der akuten Phase, die häufig stationär durchlaufen wird, da die notfallmäßige unmittelbare symptom-orientierte Behandlung und medizinisch-psychiatrische Abklärung der Störung im Mittelpunkt stehen, fokussiert sich in der Stabilisierungsphase das therapeutische Handeln auf den Ausbau einer verlässlichen, transparenten, sicheren, kontinuierlichen Begegnung mit

einem spezifischen Krankheitsverständnis. Während eines solchen therapeutischen Prozesses gilt es psychotherapeutisch **1. die Problembe-wältigungs-** (Dem Patienten wird, mit Maßnahmen, die spezifisch auf dieses Problem zugeschnitten sind, direkt bei der Bewältigung eines ihn drückenden Problems zu helfen versucht,) **2. die Klärungs-** (dem Patienten wird geholfen, sich selbst, sein eigenes Erleben und Verhalten besser zu verstehen) und **3. die Beziehungsperspektive** (Behandlung von Beziehungsstörungen) zu erarbeiten, zu integrieren, zu differenzieren und umzusetzen. Im Wesentlichen hängt die Wirkungsweise der Psychotherapien nicht von der korrekten Anwendung der therapeutischen Techniken ab, sondern wird durch die komplexe Art und Weise der Beziehung zwischen Klient und Psychotherapeut bestimmt [14;27;36]. Für die Angehörigen-Arbeit gelten dieselben therapeutischen Beziehungsangebote und die Bearbeitung der Perspektive-Ebenen. Naturgemäß liegt dabei die Wahrnehmung der Beziehungsstörung im Vordergrund. Eine aktive Kontaktaufnahme und eine therapeutisch aktive Beziehungsarbeit mit den Betroffenen scheinen wichtig zu sein. So beschreiben Simon et al. [44] wie notwendig z.B. die Kontaktaufrechterhaltung auch mittels „Nachtelefonierens“ ist, um eine kontinuierliche und sichere Beziehung über die Zeit zu garantieren.

*„Schließlich war die endlose Befragung beendet. Mein Psychiater schaute mich an. In seiner Stimme war nicht die geringste Spur von Unsicherheit: „Manisch-depressive Krankheit“. Ich bewunderte seine schonungslose Offenheit. Und wünschte ihm die Pest an den Hals. Stille, ungläubliche Wut. Ich lächelte freundlich. Er erwiderte mein Lächeln. Soeben hatte der Krieg begonnen.“*

Kay Redfield Jamison, Meine ruhelose Seele Knopf, New York 1995

## Hindernisse zum Gelingen psychotherapeutischer Interventionen

Aus dem Vorhin Gesagten geht hervor, dass psychotherapeutische Interventionen zu einem wesentlichen Teil als Behandlung von Beziehungsstörungen aufgefasst werden können. So ist verständlich, dass Komorbiditäten im Interaktionsbereich beispielsweise Persönlichkeitsstörungen z.B. vom Borderline Typ den gesamttherapeutischen Erfolgsprozess limitieren [46]. Auch könnten kognitive Beeinträchtigungen eine Rolle im Erfolg oder Misserfolg therapeutischer Interventionen spielen. Sehr konsistente Befunde berichten über kognitive Probleme auch bei euthymen BP Patienten [31]. Die Beeinträchtigungen scheinen sich neben den exekutiven Funktionen auf das episodische verbale Gedächtnis zu beziehen. Diese könnten sich auf Schwierigkeiten bei der Enkodierung zurückzuführen sein. Im Vergleich zu Kontrollpersonen konnten sich Bipolar I Patienten im Rahmen eines verbalen Gedächtnis Tests weniger Worte merken [7].

Wenn sich die Betroffenen während eine CBT zudem als produktiv, überzeugend und dynamisch fehleinschätzen, ein Zustand der nicht der Manie zugeordnet werden kann, so werden diese kaum von der Psychotherapie profitieren [23].

## Welche psychotherapeutische Verfahren sind evaluiert?

Aus dem Verständnis des bio-psycho-sozialen Konzeptes psychischer Störungen wurden in den letzten Jahren Anstrengungen unternommen, parallel zur Psychopharmakotherapie auch psychotherapeutische Verfahren anzubieten und systematisch zu untersuchen [40]. Obwohl bis heute erst wenige systematische Untersuchungen existieren, gibt es

bereits evidenzbasierte Daten, dass bipolar erkrankte Patienten von Pharmako- und Psychotherapie deutlich profitieren [1]. Die kognitive Verhaltenstherapie kann mittlerweile als das am besten untersuchte Psychotherapieverfahren bei bipolaren Störungen angesehen werden. Psychoedukative Gruppen (PE) sind mittlerweile gut evaluiert.

Auch wurde die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) oder eine Kombination aus interpersoneller Psychotherapie und sozialer Rhythmustherapie (IPSRT) als therapeutische Verfahren in der Behandlung der bipolaren Erkrankung eingesetzt und evaluiert.

Zusätzlich wurden familienfokussierte psychotherapeutische Interventionen (FFT) untersucht.

## Verhaltenstherapeutische (kognitiv-behaviorale) Verfahren (CBT)

Kognitiv behaviorale Therapie hilft dem Patienten jene angelernten dysfunktionalen Kognitionen und Verhalten zu ändern, welche die bipolare Erkrankung unterhalten, oder einer Heilung im Weg stehen. Die in der Therapie der Bipolaren Erkrankung angewandten CBT-Verfahren unterscheiden sich von einer mehr traditionellen Anwendung der CBT durch mehrere Faktoren. Die Patienten sind meistens nicht akut erkrankt; die Befähigungen werden in einer mehr didaktischen Art dem Patienten vermittelt, mit nur wenigen respektiv einer reduzierten Anzahl an CBT-Techniken. Die Agenda der einzelnen Sitzungen ist mehr Protokoll- als Patienten orientiert. Vier Aspekte sind in diesem Behandlungsansatz der bipolaren Störung wichtig: Psychoedukation, Coping mit Prodromalsymptomen, Umgang mit der Vulnerabilität und Problemen als Folge der Erkrankung [25]. Einen zusätzlich interessanten Beitrag kann die CBT leisten. Betroffene lernen

durch diese Therapieform auch ihre Tagesrhythmen wie beispielsweise den Schlaf gezielt zu beeinflussen [17].

Kontrollierte CBT Studien als add-on-Therapie bei der Behandlung der Bipolaren Erkrankung:

Die systematische Anwendung kognitiver Therapie bei bipolaren Patienten befindet sich derzeit in einigen klinischen Zentren in Untersuchung [3]. Erste kontrollierte Studien hatten nur wenige Patienten und erbrachten eine Verbesserung der Adhärenz [5], eine Reduktion der Episoden in der Therapie-Gruppe [19], sowie eine Verbesserung der sozialen Funktionsniveaus [41]. Die Selbstbeobachtung zur Aufdeckung prodromaler Symptome und der angemessene Umgang damit stellen einen weiteren Bestandteil des von CBT-Interventionen dar. Hirshfeld-Becker et al. [19] untersuchten kognitive Verhaltenstherapie bei Patienten mit bipolarer Störung mit einem Behandlungsansatz über 11 Therapie-sitzungen. Die Therapiegruppe zeigte im Vergleich mit einer Kontrollgruppe signifikant weniger Rückfälle im dreimonatigen follow-up Intervall. Lam et al [21] konnten nachweisen, dass eine mit kognitiver Verhaltenstherapie behandelte Gruppe im Einjahres-Verlauf weniger Rückfälle im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aufwies. Gleichzeitig zeigte die CBT-Gruppe eine Verbesserungen des allgemeinen Funktionsniveaus und Verbesserungen im Bereich sozialer Aktivitäten

Eine erste Studie mit ausreichend Patienten (n=103) wurde auch von Lam et al. [22] publiziert. BP I Patienten mit frequenten Episode in der Anamnese, wurden zu entweder einer CBT-Gruppe (14 Sitzungen in den ersten 6 Monaten und 2 Booster Sitzungen in den nächsten 6 Monaten), oder einer naturalistischen (treatment as usual) TAU -Gruppe randomisiert. Die Resultate im Follow-up nach einem Jahr waren folgende. In der CBT-Gruppe zeigten sich weni-

ger Episoden (43,8% vs 75%), eine kürzere Dauer der Episoden (27 vs. 88 Tage), sowie eine Reduktion der stationären Aufnahmen (15% vs. 33%). Allerdings konnten keine Gruppenunterschiede in Depressions oder Manie Rating Scales oder im sozialen Funktionsniveaus gefunden werden. Daten über 18 Monate wurden 2005 publiziert [24]. Allerdings zeigten die Resultate, dass kognitive Therapie keinen signifikanten Effekt in der Rückfallreduktion über 18 Monate erbrachte. Im Vergleich der beiden Studien von Lam und Mitarbeitern [22;24] könnte man annehmen, dass CBT zwar kurzfristig Effekte zeigt, dass aber eine längerfristige Wirkung fehlt. Es stellt sich die Frage nach der Dauer solcher CBT-Interventionen. Könnten Boostersitzungen, d.h. Auffrisch-Sitzungen hilfreich sein? Hierzu gibt es noch zuwenig an Evidenz als dass man eine Empfehlung aussprechen könnte.

Eine Übersicht der Literatur [32] konkludiert, dass CBT in der Therapie der Bipolaren Erkrankung wirksam ist. Allerdings wurden auch negative Studien über Akutinterventionen teilweise als Poster [33], teilweise in der Literatur publiziert [42].

Bei der letztgenannten publizierten Studie handelt es sich um eine prospektive Multizenter Studie, in welcher Patienten (n=253) über 18 Monate zu zwei Gruppen randomisiert wurden. Die erste Gruppe erhielt CBT plus Medikation und die Kontrollgruppe wurde von einer TAU-Gruppe gebildet. Ausschlusskriterien waren eine akute Manie, Borderline Persönlichkeitsstörung, rapid cycling, sowie eine gleichzeitige Psychotherapie. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte einen Rückfall nach 18 Monaten wobei kein Gruppenunterschied feststellbar war. Allerdings erbrachte eine post hoc Analyse der Daten, dass die adjuvante CBT signifikant wirksamer als die TAU Behandlung bei jenen Patienten war, welche weniger als 12 vorherge-

hende Episoden durchlitten hatten, und weniger wirksam bei jenen mit mehr Episoden ( $p=0,04$ ). Auch scheint es sich bei der CBT add-on Therapie um eine kostengünstige Therapieform zu handeln, denn die zusätzlich verursachten Kosten, konnten, wie es in einer Studie bewiesen wurde, über 30 Monate durch Verminderung der Inanspruchnahme sonstiger medizinischer Leistungen aufgewogen werden [25].

## Psychoedukation

Allgemein wird unter Psychoedukation die zielorientierte und strukturierte Vermittlung präventiv relevanter Informationen von Professionellen an die Betroffenen, kombiniert mit den psychotherapeutischen Wirkfaktoren einer Gruppentherapie verstanden. Als allgemeine Ziele von Psychoedukation werden eine umfassende Aufklärung über die Erkrankung, die Förderung von Compliance, Angstreduktion, eine Veränderung der Lebensweise und eine Veränderung der Copingfähigkeiten angeführt.

Fokussiert man die psychoedukativen Gruppen mehr auf Edukation (z. B. Vermittlung von Informationswissen: Krankheitsbezogene Informationen über Rhythmus, Frühzeichen, Stressbewältigungsstrategien, Medikamentöse Aufklärung; Problembewältigungsperspektive) und die psychotherapeutischen Gruppen mehr auf individuelle und gruppendynamische Aspekte (Klärungs- und Beziehungsperspektive) so können beide Formen sich ergänzen. Besonders die manualisierten, psychoedukativen Gruppeninterventionen werden als eine Form störungsspezifischer Verhaltenstherapie betrachtet [39].

Erste psychoedukative Programme wurden schon sehr früh evaluiert. Allerdings handelte es sich um eine Studie mit Angehörigen von Patienten, mit einer sehr geringen Anzahl an

Teilnehmern [47], oder es handelte sich um eine gemischte Gruppe von Patienten mit Angehörigen [20].

Zu psychoedukativen Behandlungsansätzen liegen aber mittlerweile auch mehrere Therapievergleichsstudien vor. Perry et al. [37] betreuten 69 Patienten in einem psychoedukativen Programm mit bis zu 12 Sitzungen, welches auf das Erkennen und den Umgang mit prodromalen Symptomen bei Bipolarer Erkrankung fokussierte. Mit einem randomisierten kontrolliertem Studiendesign, in einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten, konnten die Autoren zeigen, dass ein solches Programm mit einer Reduktion manischer Rückfälle einherging, nicht aber mit der Verringerung von depressiven Rückfällen. Insgesamt verbesserte sich die Therapiegruppe aber sowohl bezüglich des sozialen Funktionsniveaus als auch der Arbeitsfähigkeit.

Colom und Mitarbeiter [6] untersuchten für mindestens ein halbes Jahr remittierte bipolar I und II erkrankte Patienten (n=120). Ziel war, die Überprüfung der Wirksamkeit eines psychoedukativen Behandlungskonzepts zur Rückfallsprophylaxe zu ermitteln. Ein Programm mit 21 therapeutischen Gruppensitzungen über 21 Wochen, jeweils über 90 Minuten war unstrukturierten Gruppensitzungen signifikant in einem 2 Jahres Follow-up überlegen. Dies betraf eine geringere Anzahl von Rückfällen während der Interventionsphase ( $P<0,05$ ), geringere Rückfallraten nach 2 Jahren ( $P<0,001$ ), und einer längeren Zeit bis zum Rückfall für jene Patienten, welche an den psychoedukativen Gruppen teilnahmen. Auch war die Adhärenz zur Therapie besser. Die Lithiumspiegel nicht aber Valproat- oder Carbamazepin-Spiegel unterschieden sich signifikant ( $p=0,03$ ) nach 2 Jahren zugunsten der Psychoedukations-Gruppe.

## Interpersonelle Psychotherapie (IPT)

Ursprünglich wurde die IPT als Kurztherapie nur für die Behandlung der unipolaren Depressionen entwickelt. Ihr zugrunde liegen die Arbeiten der interpersonellen Schule deren bekannteste Vertreter Sullivan und Adolph Meyer sind. Die IPT kombiniert Methoden und Verfahren aus verschiedenen Therapieschulen. Sie setzt sich aus Elementen der tiefenpsychologischen Psychotherapie, der kognitiven Verhaltenstherapie und der Gesprächspsychotherapie zusammen. Entscheidend in der Behandlung sind psychosoziale und zwischenmenschliche Erfahrungen des Patienten. Die Interpersonelle Psychotherapie der Depression modifizierte diesen Ansatz etwas indem sie den Einfluss der frühkindlichen Entwicklung nicht in die therapeutische Arbeit einbezieht, sondern sich auf das therapeutische Arbeiten an den Beziehungen im Hier und Jetzt konzentriert. Dabei wird angenommen, dass sich frühere zwischenmenschliche und psychische Erfahrungen des Patienten im aktuellen Verhalten zeigen.

## Unterbrechung des sozialen Rhythmus als Risikofaktor zur Induktion affektiver, hauptsächlich manischer, Episoden.

Zusätzlich zu life-events als Risikofaktoren zur Destabilisierung der Stimmung wurden in der Literatur Unterbrechungen des sozialen Rhythmus angeführt [9]. Hierunter sind Unterbrechungen des zeitlichen Schlafablaufs, der Nahrungsaufnahme, des Arbeitsablaufs etc. zu verstehen. Dementsprechend sind eine Routine in der Partnerbeziehung, strukturierte Freizeitgestaltung sowie die Routine sozialer Rhythmen präventiv helfend [8]. Eine Veränderung dieser Rhythmen wurde dementspre-

chend mit der Induktion depressiver und manischer Episoden in Verbindung gebracht [12;26]. In der Tat konnte eine Korrelation zwischen einer akuten Unterbrechung sozialer Rhythmen und dem Auftreten vor allem manischer Episoden dokumentiert werden [28;29]. Chronotherapeutische Interventionen versuchen den Patienten die Bedeutung der Aufrechterhaltung sozialer Rhythmen für die Erhaltung ihrer Gesundheit nahe zu bringen. Interpersonelle und soziale Rhythmus Therapie (IPSRT) fokussiert auf die Stabilisierung der zirkadianen sozialen Abläufe und versucht dabei Schlüsselprobleme interpersoneller Konflikte zu lösen.

Eine Kombination aus IPT und sozialer Rhythmustherapie (IPSRT) wurde mit einem intensiven klinischen Management (ICM) bei Patienten mit BP I in einer randomisierten, kontrollierten Studie verglichen [11]. Hierzu wurden vier Behandlungsstrategien miteinander verglichen: 1) Akute und Erhaltungs IPSRT (IPSRT / IPSRT); 2) Akute und Erhaltungs ICM (ICM / ICM); 3) Akute IPSRT und Erhaltungs-therapie mittels ICM (IPSRT / ICM); sowie 4) Akute ICM und Erhaltungs IPSRT (ICM / IPSRT). Die akute IPSRT wurde als eine 2 wöchentliche über 12 Wochen dauernde Therapie definiert. Die Erhaltungs-therapie bestand in monatlichen Therapiesitzungen über 24 Monate. 175 akut erkrankte BPI Patienten wurden in diese prospektive Studie aufgenommen. Zwischen den vier Behandlungsstrategien gab es keinen Gruppenunterschied in der Zeit zur Stabilisierung über die Akutphase von 12 Wochen. Nach Adjustierung für Kovariablen fanden die Autoren, dass jene Patienten mit IPSRT in der Akutphase der Therapie längere Zeit ohne affektive Episode waren ( $p=0,01$ ). Patienten in der IPSRT Gruppe hatten höhere Regelmäßigkeiten des sozialen Rhythmus am Ende der Akutbehandlung ( $p<0,001$ ). Diese Fähigkeit während der akuten Behandlung war assoziiert mit einer reduzierten Wahrrscheinlich-

keit des Rückfalls in der Erhaltungsphase ( $p=0,05$ ). Allerdings betrug die drop-out Raten in dieser Studie je nach Gruppe über 50% über 2 Jahre, so dass eine Verallgemeinerung dieser Daten schwierig ist.

## Familien fokussierte Psychotherapie (FFT)

Aus dem systemischen Verständnis und auf dem Kommunikationstheoretischen Hintergrund versucht Familien-fokussierte Therapie, hohe Levels an Stress und Konflikte in Familien von bipolaren Patienten zu reduzieren, um so den Umgang und den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Das prädiktive Konzept der „high expressed emotion“ (EE) selbst resultiert aus dem Wissen, dass die Bipolare Erkrankung bei Patienten aus EE-Familien, einen symptomatischeren Verlauf nimmt, wie im Vergleich zu Patienten aus Familien mit „low expressed emotion“ [45]. Die Familienfokussierte Therapie ist nach Simoneau als eine Art Familienpsychoedukation zu begreifen, welche auf dieses dysfunktionale Familien-Umfeld abzielt. FFT in Kombination mit Psychopharmakologischen Interventionen scheint, den Verlauf der Bipolaren Erkrankung zu verbessern.

In einer 9 monatigen kontrollierten Studie [34] wurden 101 kürzlich erkrankte Patienten zu entweder FFT (21 Sitzungen) und Psychopharmakotherapie oder einem intensiven Krisenmanagement plus Pharmakotherapie als Kontrollgruppe randomisiert. Die Patienten der FFT-Gruppe hatten weniger Rezidive (11/31, 35%) und längere stabile Intervalle (+/- SD, 73.5 +/- 28.8 Wochen) als Patienten in der Kontrollgruppe (38/70, 54%; +/- SD, 53.2 +/- 39.6 Wochen). Die Kombination aus FFT und Pharmakotherapie hatte nach 2 Jahren die affektive Symptomatik verbessert und die psychopharmakologische Adhärenz im Vergleich zur

Kontrollgruppe erhöht [38].

Kürzlich manische Patienten wurden entweder zu einer 9 monatigen FFT (n = 28) oder zu einer individuellen Therapie (n = 25) als Kontrolle randomisiert. Zusätzlich erhielten alle Patienten als Basistherapie Stimmungsstabilisatoren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten die Patienten in der FFT-Gruppe nach 2 Jahren eine weniger hohe Wahrscheinlichkeit rehospitalisiert worden zu sein.

Die Familien fokussierte Therapie (FFT) erfuhr eine Ergänzung durch individuelle Sitzungen interpersoneller- und sozialer Rhythmus-Therapie (IPSRT) und wurde als IFIT in einer offenen Studie, versus eine Gruppe von Patienten (n=70) mit Standard Intervention, aus einer früheren Studie verglichen. Die Resultate in einem Jahres Follow-up waren folgende. Die 30 Patienten in der IFIT-Gruppe welche kurz nach einer akuten Episode in das Programm aufgenommen wurden, boten nach 1 Jahr Follow up längere Intervalle zum Rezidiv, sowie weniger hohe Depressionswerte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses Resultat konnte nicht erklärt werden durch unterschiedliche pharmakologische Therapien, oder durch andere Baselinewerte der 2 Gruppen [35].

### Die höchste Stufe an Evidenz: Metaanalytische Daten zur psychotherapeutischen add-on Therapie

Eine rezente Metaanalyse [43] untersucht 8 randomisierte kontrollierte Studien, welche psychologische Interventionen als add-on zu Standard psychiatrischen Therapien vs. Standard Therapie beschreiben. Rezidiv Raten wurden für selektierte Studien errechnet indem gepoolte odds-ratios mittels meta-analytischer Techniken, welche die jeweiligen Differenzen der Wirksamkeit zwi-

schen den Gruppen und entsprechend des angewandten Therapiemodells ermittelt. Zusätzlich wurden in der Kalkulation die Art der Auslenkung des Rezidivs, sowie der Status der Patienten bei Eintritt (euthym vs. symptomatisch) berücksichtigt. Die add-on Studien zeigten im Vergleich zu den Studien mit Standard Therapie eine signifikante Reduktion der Rezidive (circa 40%). Die add-on Therapien waren wirkungsvoller, wenn die Patienten bei Eintritt eine Euthymie aufwiesen. Sie scheinen weniger wirkungsvoll zu sein bei Patienten, welche eine hohe Anzahl (>12) an vorangegangenen Episoden aufweisen. Die Autoren schließen, dass weiterhin eine Notwendigkeit nach pragmatischen Wirksamkeitsstudien besteht um jene Personen besser charakterisieren zu können, welche am meisten von psychotherapeutischen Interventionen profitieren könnten.

*„Ich kann mir nicht vorstellen ein normales Leben zu führen ohne beides, Lithium einzunehmen und die Vorteile der Psychotherapie zu erfahren. Ohne Zweifel, Psychotherapie heilt!“*

Kay Redfield Jamison. Meine ruhelose Seele Knopf, New York 1995

### Schlussfolgerung

Schlussfolgernd ist festzuhalten, dass wenn auch nicht alle derzeit durchgeführten Kombinations-Studien positive Ergebnisse berichten, eine Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie als therapeutischer Standard in der Bipolaren Erkrankung anzusehen ist.

Psychotherapeutische add-on Interventionen sind besser wirksam, wenn die Patienten bei Beginn eine Euthymie aufweisen. Bessere Wirksamkeit scheint auch im Verhindern von manischen im Vergleich zu depressiven Episoden zu bestehen. Es gibt derzeit keine Hinweise auf

unterschiedliche therapiespezifische Wirksamkeit. Allgemein lässt sich sagen, dass therapeutisch aktiv in die Beziehungsarbeit mit den Betroffenen einzutreten ist und dass so vordergründig scheinbar untherapeutische Vorgehensweisen z.B. mittels „Nachtelefonierens“ eine kontinuierliche und sichere Beziehung über die Zeit garantieren kann. Die therapeutische Wirksamkeit von CBT und PE nehmen über die Zeit ab [2]. Man könnte annehmen, dass CBT zwar kurzfristig Effekte zeigt, dass aber eine längerfristige Wirkung abhanden kommt. Hier könnten Boostersitzungen das heisst Auffrischungssitzungen, hilfreich sein. Aber es gibt noch zuwenig Evidenz als dass man eine Empfehlung aussprechen könnte.

In der Konzeptualisierung des Empowerments, wobei hierunter Strategien und Maßnahmen, die geeignet sind, das Maß an Selbstbestimmung und Autonomie im Leben der Menschen zu erhöhen, verstanden werden, geht der Kontakt naturgemäß schnell verloren. Daher ist eine aktive professionelle Bindungsarbeit, ohne Abhängigkeiten zu erzeugen, zu fordern. Die kombinierten CBT und Psychoedukations-Gruppen respektive die Familien-fokussierten Programme könne auf evidenzbasiertem Wissen das Therapie-Angebot für Angehörige und Betroffene erweitern [4]. Zu beachten sind in der Synopse manche weitere Variablen von prädiktivem Charakter: die verbalen episodischen Gedächtnisleistungen, die psychiatrische Komorbidität und die Einschätzungsfähigkeit der Betroffenen. Dieser kategorialen empirisch-wissenschaftlichen Erfassung von Prädiktoren stehen dimensionale z.T. wissenschaftliche, z.T. rein hermeneutische aber auch schon systematisierte Behandlungs- und Prognosekriterien für eine Psychotherapie gegenüber. Diese letzteren orientieren sich an Persönlichkeits- bzw. Entwicklungsdiagnostik (Bedürfnis- und Beziehungserleben, die Ich-Leistungen, insbesondere die Anpassungs-, Abwehr, und Bewältigungsfunktionen, sowie die unbewus-

sten Selbst und Objekt-Repräsentanzen, also unbewusste Phantasien über sich und andere – und damit verbundene Gestaltung von Beziehungen und nicht symptomzentrierten Diagnosen. Wenn man die Organisation des Ich, des Selbst und der Beziehungen eines Patienten beurteilt, kann man einschätzen, ob ein mehr auf die Konflikt- und Beziehungsdynamik zentriertes Verfahren oder ein stärker auf das manifeste Verhalten zentriertes bzw. übendes Verfahren in Frage kommen und welche Modifikationen des üblichen Vorgehens erforderlich sind, damit die Behandlung dem Patienten optimal nützt [10]. Die Wirkungsweise der Psychotherapien ist nicht von der korrekten Anwendung der therapeutischen Techniken abhängig, sondern wird durch die komplexe Art und Weise der Beziehung zwischen Klient und Psychotherapeut bestimmt. So führen oft weniger schulenspezifische, eklektizistische Kombinationen aus unterschiedlichen Techniken zum Ziel.

„Keine Pille kann mir helfen mit dem Problem, keine Tabletten einnehmen zu wollen; gleichermaßen kann keine Psychotherapie allein, wie oft auch immer konsumiert, Manien oder Depressionen verhindern. Ich brauch beides“

Kay Redfield Jamison. *Meine Ruhelose Seele* 1995

## Literatur

- [1] American Psychiatric Association. Practice guidelines bipolar disorder 2002. [http://www.psych.org/psych\\_pract/treat/pg/prac\\_guide.cfm](http://www.psych.org/psych_pract/treat/pg/prac_guide.cfm).
- [2] Ball J.R., Mitchell P.B., Corry J.C., Skillecorn A., Smith M., Malhi G.S.: A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *J Clin Psychiatry* 67:277-286 (2006).
- [3] Basco M., Rush A.: *Cognitive-behavioral treatment of manic-depressive disorder*. New York: Guilford (1995).
- [4] Bernhard B., Schaub A., Kummler P., Dittmann S., Severus E., Seemuller F., Born C., Forsthoef A., Licht R.W., Grunze H.: Impact of cognitive-psychoeducational interventions in bipolar patients and their relatives. *Eur Psychiatry* 21:81-86 (2006).
- [5] Cochran S.D.: Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Consult Clin Psychol* 52:873-878 (1984).
- [6] Colom F., Vieta E., Martinez-Aran A., Reinares M., Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J.: A Randomized Trial on the Efficacy of Group Psychoeducation in the Prophylaxis of Recurrences in Bipolar Patients Whose Disease Is in Remission. *Arch Gen Psychiatry* 60:402-407 (2003).
- [7] Deckersbach T., Savage C.R., Dougherty D.D., Bohne A., Loh R., Nierenberg A., Sachs G., Rauch S.L.: Spontaneous and directed application of verbal learning strategies in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. *Bipolar Disord* 7:166-175 (2005).
- [8] Ehlers C.L., Frank E., Kupfer D.J.: Social Zeitgebers and biological rhythms: A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 45:948-952 (1988).
- [9] Ehlers C.L., Kupfer D.J., Frank E., Monk T.H.: Biological rhythms and depression: The role of Zeitgebers and Zeitstorerers. *Depression* 1:285-293 (1993).
- [10] Ermann M.: *Psychotherapeutische und psychosomatische Medizin*. 2. Auflage Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln 1997.
- [11] Frank E., Kupfer D.J., Thase M.E., Mallinger A.G., Swartz H.A., Fagioli A.M., Grochocinski V., Houck P., Scott J., Thompson W., Monk T.: Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62:996-1004 (2005).
- [12] Goodwin F.K., Jamison K.R.: *Manic-Depressive illness*. Oxford University Press: Oxford (1990).
- [13] Gitlin M.J., Swendsen J., Heller T.L., Hammen C.: Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 152:1635-1640 (1995).
- [14] Grawe K., Parks B.K.: Process and outcome in psychotherapy. In: Bergin A.E., Garfield S.L. (eds). *Handbook of psychotherapy and behaviour change*. Wiley, New York (270-376) 1994.
- [15] Grawe K.: *Psychologische Therapie*. Hogrefe, Göttingen 1998.
- [16] Harris E.C., Barraclough B.: Suicide as an outcome for mental disorders: A metaanalysis. *Br J Psychiatry* 170:205-228 (1997).
- [17] Harvey A.G., Schmidt D.A., Scarna A., Semler C.N., Goodwin G.M.: Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry* 162:50-57 (2005).
- [18] Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A.: Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 64:161-174 (2003).
- [19] Hirshfeld-Becker D., Gould R., Reilly-Harrington N., Cosgrove F., Fredman S., Sachs G.: Short-term adjunctive cognitive-behavioral therapy for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 1:35 (1999).
- [20] Honig A., Hofman A., Rozendaal N., Dingemans P.: Psychoeducation in bipolar disorder: effect on expressed emotion. *Psychiatry Res.* 72:17-22 (1997).
- [21] Lam D.H., Bright J., Jones S., Hayward P., Schuck N., Chisholm D., Sham P.: Cognitive therapy for bipolar illness – A pilot study of relapse prevention. *Cogn Ther Res.* 24:503-520 (2000).
- [22] Lam D.H., Watkins E.R., Hayward P., Bright J., Wright K., Kerr N., Parr-Davis G., Sham P.: A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry* 60:145-152 (2003).
- [23] Lam D., Wright K., Sham P.: Sense of hyper-positive self and response to cognitive therapy in bipolar disorder. *Psychol Med* 35:69-77 (2005).
- [24] Lam D.H., Hayward P., Watkins E.R., Wright K., Sham P.: Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *Am J Psychiatry* 162:324-329 (2005).
- [25] Lam D.H., McCrone P., Wright K., Kerr N.: Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study. *British J Psychiatr* 186:500-506 (2005).
- [26] Leibenluft E., Frank E.: Circadian rhythms in affective disorders. In: *Handbook of Behavioral Neurobiology: Circadian clocks* (eds: Takahashi F., Turek F., Moore RY). Plenum Publishing, NY (2000).
- [27] Leichsenring F.: Zur Wirksamkeit tiefenpsychologischer fundierter und psychodynamischer Therapie. Eine Übersicht unter Berücksichtigung der evidence based medicine. *Z Psychosom Med Psychother* 48:139-162 (2002).
- [28] Malkoff-Schwartz S., Frank E., Anderson B., Sherrill J.T., Siegel L., Patterson D., Kupfer D.J.: Stressful

- life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. *Arch Gen Psychiatry* 55:702-707 (1998).
- [29] Malkoff-Schwartz S., Frank E., Anderson B.P., Hlastala S.A., Luther J.F., Sherrill J.T., Houck P.R., Kupfer D.J.: Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychol Med* 30:1005-1016 (2000).
- [30] Martínez-Arán A., Vieta E., Reinares M., Colom F., Torrent C., Sánchez-Moreno J., Benabarre A., Goikolea J.M., Comes M., Salamero M.: Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 161: 262-270 (2004).
- [31] Martínez-Arán A., Vieta E., Colom F., Torrent C., Sánchez-Moreno J., Reinares M., Benabarre A., Goikolea J.M., Brugue E., Daban C., Salamero M.: Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome *Bipolar Disord* 6:224-232 (2004).
- [32] Meyer T.D., Hautzinger M.: Cognitive behavioral therapy as supplement to pharmacotherapy of manic depressive disorders. What is the empirical basis? *Nervenarzt*. 73:620-628 (2002).
- [33] Meyer T.D., Hautzinger M.: Poster, International Conference Bipolar Disorder Pittsburgh (2003).
- [34] Miklowitz D.J., George E.L., Richards J.A., Simoneau T.L., Suddath R.L.: A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:904-912 (2003)
- [35] Miklowitz D.J., Richards J.A., George E.L., Frank E., Suddath R.L., Powell K.B., Sacher J.A.: Integrated family and individual therapy for bipolar disorder: results of a treatment development study. *J Clin Psychiatry* 64:182-191 (2003).
- [36] Orlinsky D.E., Grawe K., Parks B.K.: Process and outcome in psychotherapy. In: Bergin AE, Garfield SL (eds). *Handbook of psychotherapy and behavior change*. New York: Wiley 270-376 (1994).
- [37] Perry A., Tarrier N., Morriss R., McCarthy E., Limb K.: Randomized controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 318:149-155 (1999).
- [38] Rea M.M., Tompson M.C., Miklowitz D.J., Goldstein M.J., Hwang S., Mintz J.: Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 7:482-492 (2003)
- [39] Schaub A., Bernhard B., Gauck L.: *Kognitiv-psychoedukative Therapie bei bipolaren Erkrankungen*. Hogrefe. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Oxford, Prag (2004).
- [40] Scott J.: Psychotherapy for bipolar disorder: An unmet need? *Br J Psychiatry* 167:581-588 (1995).
- [41] Scott J., Garland A., Moorhead S.: A pilot study of cognitive therapy in bipolar disorders. *Psychol.Med* 31:450-467 (2001).
- [42] Scott J., Paykel E., Morriss R., Bentall R., Kinderman P., Johnson T., Abbott R., Hayhurst H.: Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 188:321-322 (2006).
- [43] Scott J., Colom F., Vieta E.: Related Articles, A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 10:123-129. (2007)
- [44] Simon G.E., Ludman E.J., Unutzer J., Bauer M.S., Operskalski B., Rutter C.: Randomized trial of a population-based care program for people with bipolar disorder. *Psychol Med* 35:13-24 (2005).
- [45] Simoneau T.L., Miklowitz D.J., Saleem R.: Expressed emotion and interactional patterns in the families of bipolar patients. *J Abnorm Psychol* 107:497-507 (1998).
- [46] Swartz H.A., Pilkonis P.A., Frank E., Proietti J.M., Scott J.: Acute treatment outcomes in patients with bipolar I disorder and co-morbid borderline personality disorder receiving medication and psychotherapy. *Bipolar Disord.* 7:192-197 (2005).
- [47] Van Gent E.M., Zwart F.M.: Psychoeducation of partners of bipolar-manic patients. *J Affect Disord* 21:15-18 (1991).

Ao. Univ.-Prof.  
 Dr. Armand Hausmann  
 Medizinische Universität Innsbruck  
 Univ.-Klinik für Psychiatrie  
 Tagesklinik für Affektive  
 Erkrankungen  
 armand.hausmann@i-med.ac.at

# Antiepileptika in der Therapie bipolarer Störungen

Heinz Grunze

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München

## Schlüsselwörter:

Bipolare affektive Störungen – Antiepileptika – Carbamazepin – Valproat – Lamotrigin – Phenytoin

## Key words:

Bipolar affective disorders – Anticonvulsants – Carbamazepine – Valproate, Lamotrigine – Phenytoin

## Antiepileptika in der Therapie bipolarer Störungen

Beginnend in den 80-er Jahren mit Carbamazepin und Valproat haben sich verschiedene Antiepileptika als eine Behandlungsoption bei bipolaren Störungen etabliert.

Sie können in der Langzeitbehandlung sowohl eine Alternative zu Lithium darstellen, als auch in der Akutbehandlung der Manie zu klassischen und modernen Antipsychotika. Allein in der Akutbehandlung bipolarer Depressionen konnten sie bisher keine überzeugenden Ergebnisse zeigen. Nicht jedes Antiepileptikum ist jedoch auch gleichzeitig ein Stimmungsstabilisierer (mood stabilizier); auch innerhalb der bei bipolaren Störungen eingesetzten Antiepileptika zeigen sich deutlich Unterschiede in Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil. Dennoch sind Kombinationstherapien mit mehreren Antiepileptika bei bipolaren Störungen, im

Unterschied zu Epilepsie-Behandlung, eher selten, häufiger hingegen sind Kombinationen mit Lithium, Antidepressiva und Antipsychotika.

Dieser Artikel soll Wirkspektrum, wichtigste Nebenwirkungen und klinische Anwendbarkeit älterer und neuerer Antiepileptika bei bipolaren Störungen in Übersichtform darstellen und auf die weiterführende Literatur hinweisen.

## Anticonvulsants in the Treatment of Bipolar Disorder

Starting with carbamazepine and valproate in the eighties, several anticonvulsants have been established as a treatment option in bipolar disorder.

They may constitute an alternative to lithium for prophylactic treatment as well as to classical and atypical antipsychotics for the treatment of acute mania. Only for the acute treatment of bipolar depression they could not demonstrate convincing results so far. However, not every anticonvulsant is at the same time a mood stabilizer; there are clear differences in efficacy and tolerability also within the group of anticonvulsants used in bipolar disorder. Nevertheless, and in contrast to epilepsy, combination treatment with several anticonvulsants is still rare in bipolar disorder, whereas combined treatment with lithium, antidepressants or antipsychotics is more common.

This article is intended to give a comprehensive overview of the spectrum of efficacy, important side

effects and clinical utility in bipolar disorder both for the older and new anticonvulsants, and refers the reader to the relevant literature.

## Einleitung

Vorübergehende, aber oft auch andauernde affektive Veränderungen sind ein häufiges Begleitsymptom der Epilepsie. Aber auch Veränderungen der Stimmung durch die Gabe von Antiepileptika wurden bereits früh beobachtet und beschrieben. Im Vordergrund standen dabei zunächst eher negative, medikamenteninduzierte Effekte bei den älteren Antiepileptika, wie Bromide und Barbiturate, die oft zu vermehrter Depressivität, aber auch Aggressivität führten [24;75]. Doch auch unabhängig von epileptischen Anfällen weisen Epilepsie-Patienten eine erhebliche psychiatrische Komorbidität auf, man schätzt dass etwa 6 % der Epilepsie-Patienten gleichzeitig eine psychiatrische Störung aufweisen und sogar bis zu 20 % bei Patienten mit Temporalappen-Epilepsie. Deutlich am häufigsten sind dabei depressive Syndrome (30 %) [23].

Insofern war neben dem Erreichen der Anfallsfreiheit in der Epilepsiebehandlung schon immer ein Ziel, auch affektive Störungen und Verhaltensauffälligkeiten in den Griff zu kriegen, Idealerweise mit einem oder nur wenigen Medikamenten.

Erste Fallberichte über einen positiven Einfluß von Antiepileptika auf Verhaltensauffälligkeiten stammen von 1967, als Turner in seinem Artikel „The usefulness of diphenylhydantoin in treatment of non-epileptic emotional disorders“ [84] erstmalig für Phenytoin positive Effekte auf Dysphorie und Aggressivität beschrieb, die von dem eigentlichen antiepileptischen Effekt unabhängig erschienen. Kurz darauf erschienen auch erste Veröffentlichungen über stimmungsstabilisierende Effekte von Valpromid (ein Amid des Valproats) [49] sowie Carbamazepin [29]. Valproat und Carbamazepin waren in den Folgejahren auch diejenigen Substanzen, die am umfangreichsten bei Nicht-Epilepsie-Patienten getestet wurden; neben affektiven Störungen, vor allem auch im Bereich der Schmerztherapie, sowie bei Angst- und Panikstörungen. Spätestens seit der Entwicklung des Lamotrigins Anfang der 90-er Jahre hat es sich daraufhin etabliert, neue antiepileptische Substanzen zumindest in Pilotstudien auch auf stimmungsstabilisierende Effekte zu untersuchen. Dies hat mittlerweile zu einem durchaus beachtlichen Portfolio an Antiepileptika, die bei affektiven Störungen und speziell bei bipolaren Störungen zum Einsatz kommen, geführt.

Dennoch ist letztendlich noch nicht geklärt, welche Mechanismen für affektstabilisierende Wirkungen bei Antiepileptika verantwortlich sind. Antiepileptika beeinflussen sowohl Neurotransmittersysteme als auch Ionenkanäle, was in der Nettobilanz zu einer Verringerung cerebraler Erregbarkeit führt. Die am häufigsten beschriebenen, und auch z.B. für Valproat und Carbamazepin beschriebenen Effekte, sind eine Verstärkung GABAerger Wirkung und eine Blockade des schnellen Natriumeinstromes. Diese sind wahrscheinlich aber nicht entscheidend für stimmungsstabilisierende Wirksamkeit. Andere Effekte, wie z.B. Veränderungen des dopaminergen und serotonergen Me-

tabolismusses, aber auch Blockade von Kalziumkanälen werden diskutiert [33].

Darüber hinaus gibt es in letzter Zeit gute Hinweise, dass sowohl Valproat als auch Carbamazepin Neurodegeneration verhindern, die Regeneration von Nervenzellen fördern und Neurogenese induzieren können [53; 92]. Hier sei aber auf die weiterführende Literatur (z.B. [1; 52] verwiesen; Schwerpunkt dieses Artikels soll die klinische Wirksamkeit von Antiepileptika bei bipolaren Störungen sein.

## Carbamazepin

Seit Mitte der 80-er Jahre ist Carbamazepin in verschiedenen europäischen Ländern als Ausweichsubstanz für Lithium bei bipolaren Patienten zugelassen, sofern diese auf Lithium nicht hinreichend ansprechen oder deutliche Nebenwirkungen aufweisen. Diese Zulassung bezieht sich jedoch, zumindest in Deutschland, zunächst nur auf die prophylaktische Behandlung. Dennoch wird Carbamazepin auch seit dieser Zeit als antimanische Akutbehandlung erfolgreich eingesetzt und kann dabei vor allem bei rascher Aufdosierung in Saftform eine schnell einsetzende Wirksamkeit erzielen [20]. Erstaunlicherweise wurde aber erst in den letzten 2 Jahren ein antimanischer Effekt für Carbamazepin auch in modern konzipierten, großen kontrollierten Phase III-Studien gezeigt [90; 91]. Bis zu diesem Zeitpunkt beruhte die Annahme antimanischer Wirksamkeit von Carbamazepin allein auf Vergleichsstudien gegen Neuroleptika [8; 46; 61; 78], Lithium [76; 79], sowie Valproat [85].

Zusammenfassend ergab sich in diesen Studien der Eindruck, dass Carbamazepin eine ähnlich starke antimanische Wirksamkeit wie die jeweilige Vergleichssubstanz aufwies, allerdings mit einem geringgradig langsameren Wirkeintritt als Anti-

psychotika und Valproat, aber schneller als bei Lithium [77]. Teils aus diesen Studien, aber auch weiteren offenen Studien und Fallberichten ergibt sich dabei für Carbamazepin ein Wirkprofil, das den Einsatz nicht nur bei Lithium-refraktären Patienten, sondern auch bei rapid cycling-Patienten [18; 30], Patienten mit komorbiden neurologischen Störungen [73] sowie schizoaffektiven Patienten [27; 31; 51] nahe legt.

Bezüglich einer akuten antidepressiven Wirksamkeit bei bipolarer Depression gibt es für Carbamazepin wenig verlässliche Hinweise. Zwei Studien von Post [68] sowie Ballenger & Post [2], sowie einige kleine offene Studien (siehe [7]) können als Hinweis auf eine leichte antidepressive Wirksamkeit gelten, überzeugende randomisierte und plazebo-kontrollierte Studien fehlen jedoch.

Seit Beginn der 80-er Jahre erfolgten mehrere Untersuchungen zur prophylaktischen Wirksamkeit von Carbamazepin. In einer Studie wurde Carbamazepin mit Plazebo verglichen [62], in 4 weiteren Studien mit Lithium [14; 51; 67; 89]. Die meisten dieser Studien wiesen jedoch erhebliche methodologische Mängel auf, auch eine Metaanalyse konnte daher die prophylaktische Wirksamkeit von Carbamazepin nicht einwandfrei bestätigen [15].

Seit 1997 sind nun 3 weitere Studien hinzugekommen, die mehr Aufschluß über die Langzeitwirksamkeit von Carbamazepin bei bipolaren Störungen geben. Denicoff und Mitarbeiter [18] verglichen Carbamazepin, Lithium und die Kombination der beiden Medikamente bei insgesamt 52 Bipolar I. Patienten. In randomisierter Reihenfolge erhielten die Patienten dabei für jeweils 1 Jahr Lithium, Carbamazepin oder die Kombination der beiden Medikamente. Während die jeweiligen Monotherapien nur geringe Erfolge zeigten, ergab sich eine deutliche Besserung des Krankheitsverlaufes unter der

Kombinationstherapie. Insbesondere zeigte sich dabei ein deutlich grösserer Erfolg der Kombinationstherapie bei rapid cycling-Patienten. Dies mag auch als ein Hinweis der Nützlichkeit von Carbamazepin in Kombinationstherapie mit anderen Stimmungsstabilisierern gelten.

In einer weiteren offenen, aber randomisierten Parallelgruppenstudie verglichen Greil und Mitarbeiter Carbamazepin und Lithium in Monotherapie über 2 1/2 Jahre [32]. 144 Patienten wurden dabei in diese Multicenter-Studie rekrutiert. Verschiedene Erfolgsparameter wurden in die Auswertung einbezogen, so Zeit bis zu einem erneuten Rückfall bzw. Zeit bis zu einer Hospitalisierung. Ein signifikanter Unterschied zwischen Lithium und Carbamazepin wurde für jeden einzelnen Zielparameter nicht gesehen, bei der Kombination verschiedener Zielparameter, wie z.B. Rückfall oder Notwendigkeit zusätzlicher Medikation, war Lithium jedoch signifikant besser. Leichte Vorteile wurden umgekehrt für Carbamazepin hinsichtlich der Hospitalisierungsrate gesehen, wenn die Patienten atypische Symptome, wie z.B. rapid cycling oder Mischzustände, aufwiesen [30].

Auch in einer zweiten großen doppelblind-randomisierten Studie über 2 Jahre schnitt Lithium besser als Carbamazepin ab [40]. In dieser Studie wurden 94 Patienten eingeschlossen und entweder auf Lithium oder Carbamazepin eingestellt. 12 von 44 Patienten mit Lithium entwickelten dabei eine neue Episode, im Vergleich dazu 21 von 50 Patienten mit Carbamazepin. Carbamazepin-Patienten zeigten dabei ein konstantes Rückfallrisiko von etwa 40 % pro Jahr über die gesamte Studiendauer.

Zusammenfassend erscheint Carbamazepin somit eine wirksame Therapie-Alternative in der Akutbehandlung der Manie darzustellen, was durch entsprechend plazebokontrol-

lierte Studien jüngerer Datums unterstrichen wird. In der Langzeitbehandlung jedoch ist es dem Lithium unterlegen und, von Ausnahmefällen abgesehen, eher als Medikament der 2. Wahl oder in Kombination mit Lithium oder anderen mood stabilisierern zu sehen. Bei der Kombination mit anderen Medikamenten muß jedoch auf die Interaktion auf der Ebene des Cytochroms P 450 2D6 sowie 3A4 geachtet werden, was neben anderen Antiepileptika auch verschiedene Antidepressiva und Antipsychotika betrifft. In der Kombination mit Valproat kann die Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung zu Spiegelverschiebungen führen. Aus diesem Grunde ist ein zunehmender Trend zu beobachten, in Kombinationstherapien trotz Ermangelung eines eindeutigen wissenschaftlichen Beweises der Wirksamkeit Oxcarbazepin dem Carbamazepin vorzuziehen.

Häufige Nebenwirkungen von Carbamazepin sind Schwindel und Müdigkeit. Die therapeutische Breite ist eher schmal und bei Spiegeln oberhalb von 12 mg/l fällt häufig eine Kleinhirn-Symptomatik mit Schwindel und Doppelbildern auf. Allergische und dermatologische Komplikationen bis zur Agranulozytose können auftreten. In der Schwangerschaft ist von Carbamazepin aufgrund der Teratogenität (Spina bifida) zumindest in den ersten 3 Monaten klar abzuraten. Während der Stillzeit z.B. kann es jedoch mit relativer Sicherheit eingesetzt werden, da der Übertritt in die Muttermilch gering ist. Vorsicht mit Carbamazepin ist auch bei einer schlechten Leberfunktion geboten.

## Valproinsäure

Verschiedene kontrollierte Studien haben eine akute antimanische Wirksamkeit von Valproat nachgewiesen (Überblick bei [3; 35; 38]. Dabei kommt Valproat, auch im klini-

schen Alltag, überwiegend als eine sogenannte Loading-Therapie zum Einsatz, wo bereits initial eine hohe Dosis (20 mg pro Kilogramm Körpergewicht) gegeben wird [41; 42]. Unter diesen Bedingungen bauen im Regelfall fast alle Patienten innerhalb von 3 Tagen therapeutische Spiegel zwischen 50 und 100 mg/l auf. Die bezüglich der antimanischen Wirksamkeit aufschlussreichste Studie war eine dreiarmlige Studie [4], die Valproat mit Lithium und Plazebo in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design verglich. Sowohl Valproat als auch Lithium waren zum Studienendpunkt nach 3 Wochen signifikant besser als Plazebo, wobei sich zwischen den beiden Substanzen kein Unterschied zeigte.

Nachträgliche Subanalysen dieser Studie ergaben dann, dass Valproat ein breiteres Wirkungsspektrum als Lithium zeigte. Während Lithium besonders gut bei Patienten mit typischen euphorischen Manien wirkte, zeigte Valproat eine vergleichsweise hohe Wirksamkeit bei Patienten mit depressiven Syndromen innerhalb der Manie, bis hin zu Mischzuständen.

Eine Vergleichsstudie von Valproat mit Carbamazepin [85], die geringere Nebenwirkungen und einen schnelleren Wirkeintritt für Valproat demonstrierte, ist im vorausgegangenen Kapitel bereits zitiert worden.

Eine weitere kleine, aber randomisierte Studie bei Patienten mit psychotischer Manie verglich Valproat über insgesamt 6 Tage mit Haloperidol und zeigte dabei eine vergleichbar gute Wirksamkeit, sowohl gegen affektive Symptome, als auch gegen psychotische Symptome gerichtet [54].

Im unmittelbaren Vergleich mit Olanzapin zeigte Valproat ein insgesamt etwas schlechteres Abschneiden bei der Maniebehandlung. In einer von zwei Akutstudien war Olanzapin Valproat signifikant überlegen [81], in der zweiten [95] nur tendenziell, allerdings war diese Studie ohne hin-

reichende statistische Power ausstattet.

Seine Nützlichkeit als Partner in der Kombinationstherapie konnte Valproat in einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Studie zeigen, in der die Kombination von Valproat + Haloperidol gegen Haloperidol + Placebo verglichen wurde [58]. Ein kleiner Prozentsatz von Patienten dieser Studie erhielt anstelle von Haloperidol Perazin, was dann in der Auswertung in Haloperidol-Äquivalente umgerechnet wurde. Es ergab sich dabei, dass ab der 2. Woche dieser 3-wöchigen Studie Patienten mit Valproat als Kombinationspartner signifikant weniger Haloperidol-Bedarf hatten, gleichzeitig aber eine signifikant bessere Wirksamkeit bezüglich der Reduktion manischer Symptome (gemessen mit der Young-Mania Rating-Scala (YMRS)) aufwiesen. Aufgrund der geringeren Haloperidol-Mengen waren auch extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen in der Valproat-Gruppe deutlich geringer ausgeprägt.

Ähnlich wie für Carbamazepin gilt auch bei Valproat, dass ein überzeugender Nachweis antidepressiver Wirksamkeit bisher nicht gelungen ist. Zwei kleine plazebokontrollierte Studien untersuchten Valproat-Monotherapie in der akuten bipolaren Depression [16; 72]. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte die Studie von Sachs keine statistisch signifikante Überlegenheit für Valproat zeigen, nur einen Trend. In der Studie von Davis war Valproat nach 3 Wochen signifikant besser in der Behandlung depressiver Symptome als Placebo. Jedoch ist aufgrund der kleinen Fallzahl der Studien (25 Patienten) von einem hohen Beta-Fehler und damit einer relativ geringen statistischen Aussagekraft auszugehen.

Zusätzlich offene Studien, wie z.B. [93], werden als zusätzliche Evidenz für eine antidepressive Wirk-

samkeit von Valproat herangezogen, weswegen es bis zur Zulassung von Lamotrigin besonders in den USA als primäre Therapie bipolarer Depressionen empfohlen wurde. Insgesamt erscheint jedoch die Datenlage eine solche Empfehlung nicht zu rechtfertigen.

Bis dato haben in jüngerer Zeit drei kontrollierte Studien die prophylaktische Wirksamkeit von Valproat untersucht [5;70;83]. Hinweise auf eine prophylaktische Wirksamkeit stammen jedoch schon aus ersten Untersuchungen von Lambert [47; 48] mit Valpromid. Die größte kontrollierte Studie wurde von Bowden [5] durchgeführt. Sie verglich Valproat mit Placebo und Lithium über die Dauer von 12 Monaten. In der Survival-Analyse bezüglich des Verbleibens in der Studie ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Behandlungsarmen. Als ursächlich hierfür ist eine ungewöhnlich hohe Placebo-Responderate von fast 40 % anzunehmen. Sekundäre Analysen der Studien zeigten dann, dass bezüglich des Ausscheidens aufgrund einer neuen Stimmungsepisode Valproat dennoch statistisch signifikant besser als Placebo abschnitt, insbesondere hinsichtlich eines Rückfalls in eine bipolare Depression. Auch hatten Patienten, die in der Vorgeschichte bereits einmal erfolgreich mit Valproat im Rahmen einer akuten Manie behandelt wurden und im Rahmen dieser Studie wieder dem Valproat-Arm zugeteilt wurden, einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu denjenigen, die in dieser Langzeitstudie auf Lithium oder Placebo randomisiert wurden. Dieser Hinweis, dass akute Wirksamkeit und Langzeitwirksamkeit offensichtlich miteinander verbunden sind, stellt dann später dafür die Grundlage dar, in Prophylaxestudien mit anderen Medikamenten, wie z.B. Olanzapin, eine Akutstudie mit der gleichen Substanz vorzuschalten und nur die Responder in die Langzeitstudie aufzunehmen [82].

Eine weitere Studie [70] verglich Valproat und Lithium in randomisierten, aber offenem Design über insgesamt 1 Jahr. Primäre Zielvariablen waren allerdings pharmakoökonomische Parameter, Wirksamkeit war nur ein sekundärer Parameter. Hier bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen, aber signifikant weniger Patienten unter Valproat beendeten die Studie frühzeitig entweder aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder von Nebenwirkungen.

An die bereits erwähnte Akutstudie Olanzapin versus Valproat von Tohen [81] wurde eine doppelblinde Langzeitstudie über 44 Wochen angeschlossen, in die die Responder der Akuttherapie aufgenommen wurden. Hier zeigte sich am Ende kein signifikanter Unterschied zwischen Olanzapin und Valproat, allerdings verblieben auf beiden Studienarmen nur wenige Patienten in der Studie, von ursprünglich 247 erreichten nur 39 das Studienende.

Eine kürzlich publizierte Studie schließlich verglich Valproat mit Lithium bei rapid cycling-Patienten. Dabei wurden zunächst die Patienten in einem offenen Design mit Valproat + Lithium behandelt. Einschlusskriterium für die Studie war eine mindestens sechsmonatige Stabilität unter dieser Kombinationsbehandlung. Dies konnten jedoch nur 25 % der Patienten erreichen, therapieresistente depressive Episoden waren eine der häufigsten Gründe für Studienauschluss [12]. Anschließend wurden Patienten für eine 20-monatige Behandlung entweder auf Valproat oder Lithium randomisiert. Hier zeigte sich zwar in der Survival-Analyse eine tendenzielle Überlegenheit von Valproat, aufgrund der kleinen Fallzahl und dadurch nur noch geringen statistischen Power jedoch keine Signifikanz.

Allerdings kann man von Valproat in der Kombinationstherapie bei

therapierefraktären Patienten durchaus noch einen Profit erhoffen, wie eine Anschlussstudie der bereits zitierten Studie von Denicoff zeigte [17]. Patienten, die auf Carbamazepin und Lithium nämlich nicht hinreichend ansprechen, konnten auch auf Lithium + Valproat oder die Kombination aller drei Medikamente randomisiert werden. Hier zeigte sich bei etwa einem Drittel der sonst therapieresistenten Patienten durch die Zugabe von Valproat noch ein numerisches, aufgrund der geringen Fallzahl aber natürlich nicht statistisch signifikantes Ansprechen.

Somit läßt sich hinsichtlich der Wirksamkeit zusammenfassend sagen, dass Valproat über gesicherte antimanische Wirksamkeit und wahrscheinliche prophylaktische Wirksamkeit, insbesondere bei vorausgegangener Akut-Response verfügt. Beweiskräftige Studien zu bipolaren Depressionen fehlen jedoch weiterhin.

Im Vergleich z.B. zu Carbamazepin weist Valproat hinsichtlich der Wechsel- und Nebenwirkungen einen großen Vorteil auf, da es keine Enzyminduktion auslöst und eine große therapeutische Weite aufweist. Allerdings kann Valproat aufgrund der Verdrängung anderer Antiepileptika aus der Plasma-Eiweißbindung Wechselwirkungen z.B. mit Carbamazepin und Lamotrigin aufweisen, was bei der Eindosierung dieser Medikamente beachtet werden muß.

Häufige Nebenwirkungen unter Valproat sind Gewichtszunahme, initial leichte Übelkeit und Magen-Darmbeschwerden, Sedierung in hohen Dosen, sowie in bis zu 10 % der Patienten ein reversibler Haarausfall. Thrombozytopenien und passagere Leberwerterhöhungen sind ebenfalls mögliche Nebenwirkungen, die einer engmaschigen Beobachtung bedürfen. Neben der Thrombozytopenie kann Valproat in Einzelfällen zu erniedrigten Konzentrationen von Fibrinogen und / oder Faktor VIII

führen. Unter gleichzeitiger Einnahme von Valproat und Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure kann es so zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen, weswegen Gerinnungsparameter dann regelmäßig kontrolliert werden sollten. An schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Einzelfälle einer hämorrhagischen Pankreatitis, einer schwerwiegenden und dosisunabhängigen Leberfunktionsstörung (insbesondere bei Kindern), sowie insbesondere in Kombination mit Barbituraten, aber in seltenen Fällen auch mit atypischen Antipsychotika [71], ein Valproat-Koma beschrieben worden. Valproat ist, ähnlich wie Carbamazepin, mit einer erhöhten Inzidenz eines Spina bifida assoziiert und sollte daher in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten nicht verabreicht werden. Bei der Behandlung junger Frauen ist zusätzlich die erhöhte Inzidenz eines polyzystischen Ovarialsyndroms [69] zu beachten. Valproat tritt nur in geringen Mengen in die Muttermilch über, weswegen das Stillen im allgemeinen kein Risiko für das Kind darstellt.

## Lamotrigin

Anfang der 90-er Jahre wird Lamotrigin als ein neues Antiepileptikum in mehreren europäischen Ländern zugelassen. Nachdem bei Epilepsie-Patienten positive psychotrope, z.T. antidepressive Wirkungen gesehen wurden, wurde Lamotrigin schon bald, zunächst in offenen Studien, in der Indikation bipolarer Störungen untersucht (Überblick bei [74]). Die aus diesen offenen Studien gewonnene positiven Erkenntnisse, insbesondere bezüglich einer potentiell antidepressiven Wirksamkeit sowie einer prophylaktischen Wirksamkeit bei rapid cyclern, führte zu weiteren gezielten, doppelblinden Phase III- Studien in der Indikation bipolarer Störungen.

In einer plazebo-kontrollierten, 7-wöchigen, doppelblinden Multicent-

erstudie konnte Lamotrigin bei der akuten bipolaren Depression Wirksamkeit zeigen [10]. Allerdings bildete sich diese nur in sekundären Zielparametern, in der Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scala (MADRS) sowie dem CGI- BP, nicht jedoch in der Hamilton-Depressions-Ratings-Scala (HRDS) ab. 200 mg Lamotrigin war dabei signifikant der Plazebo-Behandlung überlegen. Mehr als 50 % der Patienten, die 200 mg Lamotrigin pro Tag erhielten, erfüllten die Response-Kriterien sowohl im HRDS, MADRS, als auch der CGI-BP-Scala. Damit stellt diese Studie bisher den überzeugendsten Nachweis einer antidepressiven Wirksamkeit eines Antiepileptikums dar, auch wenn sie in ihren primären Zielparametern keinen signifikanten Befund zeigen konnte. Eine offene Extensionsstudie dieser Studie [43] zeigte anschließend eine über ein Jahr anhaltende Aufrechterhaltung der Response auf Lamotrigin. Dabei wurden teils Dosierungen bis zu 500 mg pro Tag verwendet, die jedoch problemlos vertragen wurden.

Eine weitere doppelblinde, crossover Vergleichsstudie zwischen Lamotrigin, Gabapentin und Plazebo [22] zeigte ebenfalls Hinweise auf antidepressive Wirksamkeit von Lamotrigin, nicht aber von Gabapentin.

Die zur gleichen Zeit durchgeführten, aber bisher nur in Posterform präsentierten Maniestudien konnten hingegen für Lamotrigin keine Wirksamkeit in der Akutbehandlung manischer Episoden zeigen [26].

Ebenfalls wurde intensiv die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Lamotrigin in insgesamt 3 Studien, eine davon bei rapid cycling-Patienten, untersucht.

Bei rapid cycling-Patienten war Lamotrigin gegenüber Plazebo hinsichtlich der Rückfallrate über 26 Wochen signifikant überlegen [13]. Diese Signifikanz war dabei jedoch insbesondere auf eine besonders gute Wirksamkeit von Lamotrigin bei

Bipolar II. Patienten, weniger überzeugend bei Bipolar I. Patienten, zurück zu führen.

In den anderen beiden Studien zur Phasenprophylaxe wurden im Unterschied zu der rapid-cycler Studie nur Bipolar I Patienten eingeschlossen. Dabei wurden diese aus einer akuten Krankheitsphase heraus zunächst durch klinische Behandlung stabilisiert, wobei parallel Lamotrigin eindosiert wurde. Nach Ausschleichen der sonstigen psychotropen Medikation und Stimmungsstabilität über mindestens 14 Tage wurden die Patienten dann in beiden Studien entweder auf Lamotrigin, Lithium oder Plazebo randomisiert und unter doppelblinden Bedingungen über 18 Monate behandelt [6;9]. Beide Studien für sich, aber auch die kombinierte Analyse [28], zeigen dabei statistisch signifikante Überlegenheit sowohl von Lithium, als auch Lamotrigin gegenüber Plazebo, bezüglich des primären Zielparameters, nämlich der Zeitdauer bis zu einer Intervention aufgrund einer neuen affektiven Episode. Tendenziell zeigte sich dabei eine bessere Wirksamkeit für Lamotrigin bei der Verhütung neuer depressiver Episoden, bei Lithium hingegen für die Prävention neuer manischer Episoden. Während eine Studie flexible Dosierungen von Lamotrigin vorsah, kamen in der zweiten fixe Dosierung von 200 oder 400 mg Tagesdosis zum Einsatz. Dabei zeigte eine Tagesdosis von 400 mg allerdings keinen zusätzlichen Vorteil gegenüber 200 mg, weswegen letztere heutzutage als primäre Zieldosis für die Langzeittherapie angesehen wird.

Zusammenfassend bestehen also Hinweise für eine Wirksamkeit von Lamotrigin bei der akuten bipolaren Depression, die u.a. auch dazu geführt haben, dass Lamotrigin neben Lithium als Monotherapie der ersten Wahl bei akuter bipolarer Depression z.B. in den APA- Guidelines [96] empfohlen wird. Auf ähnlich hohem Niveau wird Lamotrigin auch in den

kanadischen Richtlinien empfohlen [94]. Diese Empfehlung ist jedoch sicher eher kritisch zu sehen, da es zum einen keine positiven Replikationsstudien gibt, zum anderen auch nur sekundäre Zielparameter signifikante Wirksamkeit aufwiesen [57; 86]. Methodologisch überzeugend hingegen erscheint der Nachweis der Wirksamkeit von Lamotrigin in der Prophylaxe bipolarer Störungen. Auch bei rapid cycling-Patienten, insbesondere Bipolar II rapid cycling-Patienten, kann der Einsatz von Lamotrigin sinnvoll sein.

Hinsichtlich Nebenwirkungen und Interaktionen stellt sich Lamotrigin weitgehend unkompliziert dar. Die Proteinbindungsrate liegt bei etwa 55 %. Als leichtere Nebenwirkungen treten bei einigen Patienten u.a. Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel sowie Ataxie zu Behandlungsbeginn auf; insgesamt sind Nebenwirkungen jedoch deutlich seltener als bei anderen Antiepileptika oder Lithium. Zu beachten ist allerdings ein bei ungefähr 10 % der Patienten nach Behandlungsbeginn auftretendes Exanthem. Dies tritt insbesondere bei zu schneller Auftitrierung des Medikamentes auf, weswegen hier unbedingt die Empfehlungen des Herstellers beachtet werden sollten. In seltenen Fällen kann sich hieraus ein Lyell-Syndrom oder ein Steven-Johnson-Syndrom als potentiell lebensgefährliche Nebenwirkung entwickelt. Auch wenn die allermeisten Exantheme unter Lamotrigin gutartiger Natur sind und nach einiger Zeit spontan verschwinden, so sollte hier in jedem Fall eine engmaschige Beobachtung und ggf. die Hinzuziehung eines dermatologischen Facharztes erfolgen, wenn möglich. Lamotrigin selbst wird von Carbamazepin im Sinne einer Beschleunigung des Metabolismus und von Valproat im Sinne einer Verlangsamung der Elimination beeinflusst, was bei Kombinationstherapien zu beachten ist und sich in einer unterschiedlichen Dosierung bei der Auftitrierung nie-

derschlägt. Weiterhin sind Interaktionen mit Kontrazeptiva beschrieben.

## Phenytoin

Der eingangs zitierte Bericht von Turner [84] über die Wirksamkeit von Phenytoin auf Affektstörungen bei nicht epileptischen Patienten schien lange Zeit in Vergessenheit geraten zu sein. Erst 2000 publizierte dann die Studiengruppe von Belmaker eine plazebo-kontrollierte add-on-Studie zu Haloperidol bei akuter Manie [56]. Dabei war Phenytoin in der Plazebozugabe signifikant überlegen.

In einer zweiten, kleinen Studie untersuchte die gleiche Gruppe die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Phenytoin versus Plazebo, ebenfalls als add-on zu der vorbestehenden phasenprophylaktischen Medikation [55]. Dabei wurden in einem cross-over-Design die Patienten jeweils 6 Monate auf beiden Studien-Armen unter doppelblinden Bedingungen behandelt. Nur 3 (21,4 %) Patienten zeigten einen Rückfall unter Phenytoin, hingegen 9 (56,3 %) unter Plazebo, was einen signifikanten Unterschied darstellte. Weitere kontrollierte Studien an einer größeren Anzahl von Patienten stehen jedoch noch aus, so dass es sicher verfrüht wäre, Phenytoin als ein Antiepileptikum der ersten Wahl bei bipolaren Patienten einzusetzen.

## Weitere Antiepileptika, die bei bipolaren Störungen zum Einsatz kommen

Kurz zusammenfassend sollen an dieser Stelle weitere Antiepileptika erwähnt werden, die in der Behandlung bipolarer Störungen zum Einsatz kommen. Keine von den nachfolgenden erwähnten Substanzen ist dabei bisher zur Behandlung bipolarer Störungen durch Arzneimittelbehörden formal zugelassen, da große kontrol-

lierte Phase III Studien entweder fehlen oder, wie im Fall von Gabapentin und Topiramaten, einen negativen Ausgang gezeigt haben.

### *Oxcarbazepin*

Oxcarbazepin wird zunehmend häufiger als Alternative zu Carbamazepin, und nicht nur in der Behandlung von Epilepsie-Patienten, eingesetzt. Subjektive Nebenwirkungen unter Oxcarbazepin sind im Regelfall geringer ausgeprägt als unter Carbamazepin, da es nicht über das Epoxid abgebaut wird. Zugleich sind die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten durch eine Induktion der Cytochrome 2D6 oder 3A4 deutlich geringer. Nachteilig ist jedoch die gegenüber Carbamazepin höhere Inzidenz einer Hyponatriämie, was in manchen Fällen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen kann.

Zwei doppelblinde, aber ansonsten auf einem methodologisch nicht hohem Standard stehende Studien zeigten vergleichbare Effizienz von Oxcarbazepin und Haloperidol bzw. Lithium in der akuten Maniebehandlung [19;37]. In einer weiteren offenen Studie, in der Oxcarbazepin als Monotherapie bei akuter Manie in einem on-off-on-Design untersucht wurde, zeigte sich zwar eine Wirksamkeit, allerdings nur für gering bis mittelgradig ausgeprägte manische Syndrome [44]. Hinsichtlich antidepressiver oder phasenprophylaktischer Wirksamkeit gibt es für Oxcarbazepin keinerlei verwertbare Studien.

### *Gabapentin*

Außerhalb der Epilepsiebehandlung wird Gabapentin vorwiegend bei neuropathischem Schmerz eingesetzt. Gabapentin hat aber auch in doppelblind-kontrollierten Studien Wirksamkeit bei Panikstörungen und sozialer Phobie nachgewiesen [65; 66].

Eine große doppelblinde Studie untersuchte die Zugabe von Gaba-

entin versus Placebo zu Stimmungsstabilisierern in der akuten Maniebehandlung. Dabei schnitt Gabapentin allerdings schlechter als Placebo ab [64], weswegen die Substanz im weiteren in der Indikation bipolarer Störungen von Seiten des Herstellers nicht mehr untersucht wurde.

Auch in einer zweiten, bereits zitierten Studie von Frye [22] konnte Gabapentin gegenüber Placebo weder in der Behandlung depressiver noch manischer Episoden einen Vorteil zeigen.

### *Topiramaten*

Lange Zeit wurde Topiramaten als ein potentiell antimanisch wirksames Medikament aufgrund verschiedener offener Studien angesehen (z.B. [11; 39]). In insgesamt 4 doppelblinden Studien gegen Placebo und Lithium als Vergleichssubstanz, 2 davon in Monotherapie, 2 als add-on-Therapie, konnte dies jedoch nicht bestätigt werden [21]. Weitere kontrollierte Studien, etwa in der Indikation bipolarer Depression oder Phasenprophylaxe wurden daraufhin nicht mehr durchgeführt. Aufgrund kasuistischer Berichte kommt Topiramaten jedoch gelegentlich bei Patienten mit einem therapierefraktären rapid cycling zum Einsatz [88]; auch wird es häufig als Zusatzmedikation bei Patienten mit medikamenten-induziertem Übergewicht gegeben, da es, ähnlich wie Zonisamid, eine Gewichtsabnahme induziert [50; 87].

### *Zonisamid*

Zonisamid ähnelt vom Wirkmechanismus dem Valproat, u.a. hinsichtlich einer Beeinflussung des Serotonin- und Dopaminstoffwechsels [59;60;63]. Eine kleine offene Studie [45] legte erstmalig antimanische Wirksamkeit von Zonisamid nahe.

Im Rahmen der Therapiestudien des Stanley- Foundation Bipolar Network wurde Zonisamid als add-on-Medikation näher untersucht. Neben

dem bereits erwähnten gewichtsreduzierenden Effekt zeigte es dabei antimanische Wirksamkeit [50]. Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit Zonisamid bei bipolaren Störungen sind jedoch bisher nicht durchgeführt worden.

### *Levetiracetam*

Erste offene Studien und Fallberichte legen eine zumindest mäßiggradige antimanische Wirksamkeit von Levetiracetam nahe [25;36]. Eine weitere systematische Untersuchung in doppelblind-kontrollierten Studien hat jedoch bisher weder für die Indikation akute Manie, noch für bipolare Depression oder Phasenprophylaxe stattgefunden. Offene Untersuchungen legen zusätzlich eine Wirksamkeit von Levetiracetam beim Alkoholentzug nahe, so dass es möglicherweise bei Patienten mit bipolaren Störungen und komorbider Alkoholabhängigkeit hilfreich sein könnte.

### *Tiagabin*

In einer kleinen Pilotstudie [34] konnte Tiagabin auch in hohen Dosen keinerlei Effekte auf manische Symptome zeigen. Auch in einer weiteren Studie in Stanley-Foundation Bipolar Network fanden sich keine eindeutigen stimmungsstabilisierenden Effekte [80]. Dafür traten in beiden Studien unter der Gabe von Tiagabin epileptische Anfälle erstmalig auf, weswegen sich ein weiterer Einsatz bei bipolaren Patienten allein aus Sicherheitsgründen eigentlich verbietet.

Neben den zuletzt genannten Antiepileptika existieren natürlich noch viele weitere neue Antiepileptika, wie Vigabatrin, Fos-Phenytoin, Prägabaline, Retigabine usw., die aber bis dato in der Indikation bipolarer Störungen nicht weiter untersucht wurden, bzw. bei denen schwerwiegende Nebenwirkungen, wie z.B. mögliche Retina-Atrophie unter Vigabatrin, gegen eine solche Indikationsausweitung sprechen.

## Diskussion

Seit Beginn der 80-er Jahre hat sich durch die Entdeckung der stimmungsstabilisierenden Eigenschaften mehrerer Antiepileptika unser Behandlungsrepertoire bipolarer Störungen deutlich vergrößert. Insbesondere Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin haben sich dabei als Alternativen zu Antipsychotika bzw. Antidepressiva in der Akutbehandlung sowie zu Lithium in der Langzeitbehandlung etabliert. Hinsichtlich der Rangordnung in der klinischen Behandlung sind jedoch weiterhin viele Fragen offen, da es an Vergleichsstudien mit anderen Substanzen mangelt. So gibt es z.B. keine Vergleichsstudien von Carbamazepin gegen moderne Antipsychotika bei akuter Manie, oder für Valproat nur Vergleichsstudien gegen Olanzapin. Umgekehrt gibt es keine Vergleichsstudie von Lamotrigin gegen Antidepressiva oder moderne Antipsychotika mit antidepressiver Wirksamkeit, wie z.B. Quetiapin oder -mit Abstrichen-Olanzapin. Auch im Bereich der Kombinationsstudien ist die Datenlage, abgesehen von einer Valproat-Maniestudie [58], sowie den Langzeitstudien von Denicoff et al [17;18] eher dünn. Gerade im klinischen Alltag zunehmend häufiger gebrauchte Kombination, z.B. Lamotrigin mit Lithium, sollten unter kontrollierten Bedingungen intensiver untersucht werden.

Trotz all dieser Einschränkungen ist aber eine moderne pharmakologische Behandlung bipolarer Störungen ohne die genannten Antiepileptika heutzutage nur schwer vorstellbar. Gerade Patienten, die nicht die Merkmale einer klassischen Bipolar I Störung aufweisen, sind auf diese Therapiealternativen oft angewiesen.

## Literatur

- [1] Amann B., Grunze H.: Neurochemical underpinnings in bipolar disorder and epilepsy. *Epilepsia* 46 Suppl 4:26-30., 26-30 (2005).
- [2] Ballenger J.C., Post R.M.: Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: a preliminary report. *Commun Psychopharmacol* 2(2), 159-175 (1978).
- [3] Bowden C.: The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the broader bipolar spectrum: many questions, few answers. *J Affect Disord* 79 Suppl 1:S9-14., S9-14 (2004).
- [4] Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C., Calabrese J.R., Janicak P.G., Petty F., Dilsaver S.C., Davis J.M., Rush A.J., Small J.G., Garza-Trevino E.S., Risch S.C., Goodnick P.J., Morris D.D.: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 271(12), 918-924 (1994).
- [5] Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L., Gyulai L., Wassef A., Petty F., Pope H.G., Chou J.C., Keck P.E., Rhodes L.J., Swann A.C., Hirschfeld R.M., Wozniak P.J.: A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry* 57, 481-489 (2000).
- [6] Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G., Yatham L.N., Asghar S.A., Hompland M., Montgomery P., Earl N., Smoot T.M., DeVeaugh-Geiss J.: 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(4), 392-400 (2003).
- [7] Brambilla P., Barale F., Soares J.C.: Perspectives on the use of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 4(4), 421-446 (2001).
- [8] Brown D., Silverstone T., Cookson J.: Carbamazepine compared to haloperidol in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 4(3), 229-238 (1989).
- [9] Calabrese J., Bowden C.L., Sachs G., Yatham L.N., Behnke K., Mehtonen O.-P., Montgomery P., Ascher J., Paska W., Earl N.L., DeVeaugh-Geiss J., for the 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).
- [10] Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S., Ascher J.A., Monaghan E., Rudd G., for the Lamictal 602 Study Group: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60, 79-88 (1999).
- [11] Calabrese J.R., Keck P.E., Jr., McElroy S.L., Shelton M.D.: A pilot study of topiramate as monotherapy in the treatment of acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 21(3), 340-342 (2001).
- [12] Calabrese J.R., Rapport D.J., Youngstrom E.A., Jackson K., Bilali S., Findling R.L.: New data on the use of lithium, divalproate, and lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 20(2), 92-95 (2005).
- [13] Calabrese J.R., Suppes T., Bowden C.L., Sachs G.S., Swann A.C., McElroy S.L., Kusumakar V., Ascher J.A., Earl N.L., Greene P.L., Monaghan E.T.: A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 61(11), 841-850 (2000).
- [14] Coxhead N., Silverstone T., Cookson J.: Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 85(2), 114-118 (1992).
- [15] 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(3), 378-381 (1995).
- [16] Davis L.L., Bartolucci A., Petty F.: Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 85(3), 259-266 (2005).
- [17] 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(10), 1456-1458 (1997).
- [18] 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(11), 470-478 (1997).
- [19] Dietrich D.E., Kropp S., Emrich H.M.: Oxcarbazepine in affective and schizoaffective disorders. *Pharmacopsychiatry* 34(6), 242-250 (2001).
- [20] Dose M., Emrich H.M.: Acute mania: Practical therapeutic guidelines. *CNS Drugs* 3, 427-435 (1995).
- [21] Dunner D.L.: Safety and tolerability of emerging pharmacological treatments for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7(4), 307-325 (2005).
- [22] Frye M., Ketter T., Kimbrell T.A., Dunn R., Speer A., Osuch E., Luckenbaugh D., Cora-Locatelli G., Leverich G., Post R.: A placebo controlled study of lamotrigine and gabapentin

- monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 20, 607-614 (2000).
- [23] Gaitatzis A., Trimble M.R., Sander J.W.: The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 110(4), 207-220 (2004).
- [24] Gilliam F.G.: Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. *Curr Opin Neurol* 18(2), 129-133 (2005).
- [25] Goldberg J.F., Burdick K.E.: Levetiracetam for acute mania. *Am J Psychiatry* 159(1), 148 (2002).
- [26] Goldsmith D.R., Wagstaff A.J., Ibbotson T., Perry C.M.: Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 63(19), 2029-2050 (2003).
- [27] Goncalves N., Stoll K.-D.: Carbamazepin bei manischen Syndromen. Eine kontrollierte Doppelblind-Studie. *Nervenarzt* 56(1), 43-47 (1985).
- [28] Goodwin G.M., Bowden C.L., Calabrese J.R., Grunze H., Kasper S., White R., Greene P., Leadbetter R.: A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 65(3), 432-441 (2004).
- [29] Green K.A., Lambert J.J., Cottrell G.A.: Ligand-gated ion channels opened by 5-HT in molluscan neurones. *Br J Pharmacol* 119(3), 602-608 (1996).
- [30] Greil W., Kleindienst N., Erazo N., Müller-Oerlinghausen B.: Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 18, 455-460 (1998).
- [31] Greil W., Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N., Engel R.R., Czernik A., Giedke H., Müller-Oerlinghausen B., Osterheider M., Rudolf G.A., Sauer H., Tegeler J., Wetterling T.: Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247(1), 42-50 (1997).
- [32] Greil W., Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N., Schöchlin C., Schmidt S., Engel R.R., Czernik A., Giedke H., Müller-Oerlinghausen B., Osterheider M., Rudolf G.A., Sauer H., Tegeler J., Wetterling T.: Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders--a randomised study. *J Affect Disord* 43(2), 151-161 (1997).
- [33] Grunze H., Amann B., Walden J.: How might anticonvulsant drugs work in bipolar affective disorder? In: Trimble MR, Schmitz B, editors. *Seizures, Affective disorders and Anticonvulsant drugs*. Guildford: Clarius Press, 2002: 117-130.
- [34] Grunze H., Erfurth A., Marcuse A., Amann B., Normann C., Walden J.: Tiagabine appears not to be efficacious in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 60(11), 759-762 (1999).
- [35] Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C.L., Baldwin D., Licht R.W., Vieta E., Möller 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(1), 5-13 (2003).
- [36] Grunze H., Langosch J., Born C., Schaub G., Walden J.: Levetiracetam in the treatment of acute mania: an open add-on study with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry* 64(7), 781-784 (2003).
- [37] Grunze H., Walden J.: Relevance of new and newly rediscovered anticonvulsants for atypical forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 72 Suppl 1, 15-21 (2002).
- [38] Grunze H., Walden J.: Valproat bei manisch-depressiven (bipolaren) Erkrankungen. 2 ed. Stuttgart: Thieme Verlag, 2004.
- [39] Grunze H.C., Normann C., Langosch J., Schaefer M., Amann B., Sterr A., Schloesser S., Kleindienst N., Walden J.: Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in an open trial with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry* 62(6), 464-468 (2001).
- [40] Hartong E.G., Moleman P., Hoogduin C.A., Broekman T.G., Nolen W.A.: Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 64(2), 144-151 (2003).
- [41] Hirschfeld R.M., Allen M.H., McEvoy J.P., Keck P.E., Jr., Russell J.M.: Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 60(12), 815-818 (1999).
- [42] Hirschfeld R.M., Baker J.D., Wozniak P., Tracy K., Sommerville K.W.: The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 64(7), 841-846 (2003).
- [43] Huffmann R., Rudd D., Monaghan E.T., Asher J., Womble G., Bowden C., Lydiard R.B.: The safety and efficacy of lamotrigine for the long-term treatment of bipolar depression. *APA 2000 Syllabus & Proceedings Summary, New Research*, 189 (2000).
- [44] Hummel B., Walden J., Stampfer R., Schlösser S., Amann B., Sterr A., Schäfer M., Frye M., Grunze H.: Acute antimanic Efficacy and Safety of Oxcarbazepine in an Open Trial with an On-Off-On Design. *Bipolar Disord* 4, 412-417 (2002).
- [45] Kanba S., Yagi G., Kamijima K., Suzuki T., Tajima O., Otaki J., Arata E., Koshikawa H., Nibuya M., Kinoshita N.: The first open study of zonisamide, a novel anticonvulsant, shows efficacy in mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 18(4), 707-715 (1994).
- [46] Klein E., Bental E., Lerer B., Belmaker R.H.: Carbamazepine and haloperidol v placebo and haloperidol in excited psychoses. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 41(2), 165-170 (1984).
- [47] Lambert P.A.: Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). In: Emrich HM, Okuma T, Müller AA, editors. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam, Oxford, Princeton: Elsevier Science Publishers, 1984: 33-44.
- [48] Lambert P.A., Borselli S., Marcou G., Bouchardy M., Cabrol G.: [Long-term thymoregulative action of Depamide in manic-depressive psychoses]. *Ann Med Psychol (Paris)* 2(3), 442-448 (1971).
- [49] Lambert P.A., Venaud G.: Utilisation de valpromide en thérapeutique psychiatrique. *L'encephale* 8, 367-373 (1966).
- [50] Leverich G., McElroy S., Altshuler L., Frye M., Grunze H., Keck P.E., Kupka R., Nolen W., Suppes T., Walden J., Post R.: The anticonvulsant zonisamide in bipolar illness: Clinical response and weight loss. *Aspects of Affect* 1, 53-56 (2005).
- [51] Luszczynski R.M., Murphy D.P., Nunn C.M.: Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 153, 198-204 (1988).
- [52] Manji H.K., Moore G.J., Chen G.: Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 48(8), 740-754 (2000).
- [53] Manji H.K., Moore G.J., Chen G.: Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers. *Br J Psychiatry* 178 Suppl 41, 107-119 (2001).
- [54] McElroy S.L., Keck P.E., Stanton S.P., Tugrul K.C., Bennett J.A., Strakowski S.M.: A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute

- psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 57(4), 142-146 (1996).
- [55] Mishory A., Winokur M., Bersudsky Y.: Prophylactic effect of phenytoin in bipolar disorder: a controlled study. *Bipolar Disord* 5(6), 464-467 (2003).
- [56] Mishory A., Yaroslavsky Y., Bersudsky Y., Belmaker R.H.: Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. *Am J Psychiatry* 157(3), 463-465 (2000).
- [57] Moller H.J., Grunze H., Broich K.: Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* . (2005).
- [58] Müller-Oerlinghausen B., Retzow A., Henn F., Giedke H., Walden J.: Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 20, 195-203 (2000).
- [59] Okada M., Hirano T., Kawata Y., Murakami T., Wada K., Mizuno K., Kondo T., Kaneko S.: Biphasic effects of zonisamide on serotonergic system in rat hippocampus. *Epilepsy Res* 34(2-3), 187-197 (1999).
- [60] Okada M., Kaneko S., Hirano T., Mizuno K., Kondo T., Otani K., Fukushima Y.: Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilepsy Res* 22(3), 193-205 (1995).
- [61] Okuma T., Inanaga K., Otsuki S., Sarai K., Takahashi R., Hazama H., Mori A., Watanabe M.: Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 66(3), 211-217 (1979).
- [62] Okuma T., Inanaga K., Otsuki S., Sarai K., Takahashi R., Hazama H., Mori A., Watanabe S.: A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology Berl* 73(1), 95-96 (1981).
- [63] Oommen K.J., Mathews S.: Zonisamide: a new antiepileptic drug. *Clin Neuropharmacol* 22(4), 192-200 (1999).
- [64] 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(3), 249-255 (2000).
- [65] 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(4), 341-348 (1999).
- [66] Pande A.C., Pollack M.H., Crockatt J., Greiner M., Chouinard G., Lydiard R.B., Taylor C.B., Dager S.R., Shioyitz T.: Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 20(4), 467-471 (2000).
- [67] Placidi G.F., Lenzi A., Lazzerini F., Cassano G.B., Akiskal H.S.: The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 47(10), 490-494 (1986).
- [68] Post R.M., Uhde T.W., Roy-Byrne P.P., Joffe R.T.: Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 143(1), 29-34 (1986).
- [69] Rasgon N.L., Altschuler L.L., Fairbanks L., Elman S., Bitran J., Labarca R., Saad M., Kupka R., Nolen W.A., Frye M.A., Suppes T., McElroy S.L., Keck P.E., Jr., Leverich G., Grunze H., Walden J., Post R., Mintz J.: Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7(3), 246-259 (2005).
- [70] Revicki D.A., Hirschfeld R.M., Ahearn E.P., Weisler R.H., Palmer C., Keck P.E., Jr.: Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial. *J Affect Disord* 86(2-3), 183-193 (2005).
- [71] Rottach K.G., Weiss-Brummer J., Wieland U., Schmauss M.: Valproinsäure als Phasenprophylaktikum- Ein Fall von Valproat- Enzephalopathie. *Nervenarzt* 71, 401-403 (2000).
- [72] Sachs G., Collins M.A., Altschuler L., Ketter T., Suppes T., Rasgon N., Frye M., Wozniak P., Tracy K., Sommerville K.W.: Divalproex sodium versus placebo for the treatment of bipolar depression. *APA 2002 Syllabus & Proceedings Summary* (2002).
- [73] Schneck C.D.: Bipolar Disorder in Neurologic Illness. *Curr Treat Options Neurol* 4(6), 477-486 (2002).
- [74] Schön S., Grunze H.: Lamotrigin in der Behandlung von Patienten mit Bipolar-I und Bipolar-II-Störungen. *Psychopharmakotherapie* 11(2), 42-49 (2004).
- [75] Selai C., Bannister D., Trimble M.: Antiepileptic drugs and the regulation of mood and quality of life (QOL): the evidence from epilepsy. *Epilepsia* 46 Suppl 4:50-7., 50-57 (2005).
- [76] Small J.G., Klapper M.H., Milstein V., Kellams J.J., Miller M.J., Marhenke J.D., Small I.F.: Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 48(10), 915-921 (1991).
- [77] Small J.G., Klapper M.H., Milstein V., Marhenke J.D., Small I.F.: Comparison of therapeutic modalities for mania. *Psychopharmacol Bull* 32(4), 623-627 (1996).
- [78] Stoll KD, Bisson HE, Fischer E, Gammel G, Goncalves N, Kröber HL et al. Carbamazepine versus haloperidol in manic syndromes. In: Shagass C, Josiassen RC, Bridger WH, Weiss KJ, Stoff D, Simpson GM, editors. *Biological Psychiatry* 1985. New York: Elsevier, 1986: 332-334.
- [79] Strömgren L.S., Boller S.: Carbamazepine in treatment and prophylaxis of manic-depressive disorder. *Psychiatr Dev* 3(4), 349-367 (1985).
- [80] Suppes T., Chisholm K.A., Dhavale D., Frye M.A., Altschuler L.L., McElroy S.L., Keck P.E., Nolen W.A., Kupka R., Denicoff K.D., Leverich G.S., Rush A.J., Post R.M.: Tiagabine in treatment refractory bipolar disorder: a clinical case series. *Bipolar Disord* 4(5), 283-289 (2002).
- [81] Tohen M., Baker R.W., Altschuler L.L., Zarate C.A., Suppes T., Ketter T.A., Milton D.R., Risser R., Gilmore J.A., Breier A., Tollefson G.A.: Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 159(6), 1011-1017 (2002).
- [82] Tohen M., Bowden C., Calabrese J., Chou J.C., Baker R.W., Williamson D., Evans A.R.: Olanzapine's efficacy for relapse prevention in bipolar disorder: A randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *World J Biol Psychiatry* 5 suppl 1, 51 (2004).
- [83] Tohen M., Ketter T.A., Zarate C.A., Suppes T., Frye M., Altschuler L., Zajecka J., Schuh L.M., Risser R.C., Brown E., Baker R.W.: Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 160(7), 1263-1271 (2003).
- [84] Turner W.J.: The usefulness of diphenylhydantoin in treatment of non-epileptic emotional disorders. *Int J Neuropsychiatry* 3 Suppl, 20 (1967).
- [85] Vasudev K., Goswami U., Kohli K.: Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology Berl* 150(1), 15-23 (2000).
- [86] Vieta E., Nolen W.A., Grunze H., Licht R.W., Goodwin G.: A European perspective on the Canadian guidelines for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 Suppl 3:73-6., 73-76 (2005).
- [87] Vieta E., Sanchez-Moreno J., Goikolea J.M., Colom F., Martinez-Aran A., Benabarre A., Corbella B., Torrent C., Comes M., Reinares M., Brugue E.: Effects on weight and outcome of

- long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24(4), 374-378 (2004).
- [88] Vieta E., Torrent C., Garcia-Ribas G., Gilibert A., Garcia-Pares G., Rodriguez A., Cadevall J., Garcia-Castrillon J., Lusilla P., Arrufat F.: Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol* 22(4), 431-435 (2002).
- [89] Watkins S.E., Callender K., Thomas D.R., Tidmarsh S.F., Shaw D.M.: The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *Br J Psychiatry* 150, 180-182 (1987).
- [90] Weisler R.H., Kalali A.H., Ketter T.A.: 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(4), 478-484 (2004).
- [91] Weisler R.H., Keck P.E., Jr., Swann A.C., Cutler A.J., Ketter T.A., Kalali A.H.: Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 66(3), 323-330 (2005).
- [92] Williams R.S., Cheng L., Mudge A.W., Harwood A.J.: A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 417(6886), 292-295 (2002).
- [93] Winsberg M.E., DeGolia S.G., Strong C.M., Ketter T.A.: Divalproex therapy in medication-naive and mood-stabilizer-naive bipolar II depression. *J Affect Disord* 67(1-3), 207-212 (2001).
- [94] Yatham L.N., Kennedy S.H., O'Donovan C., Parikh S., Macqueen G., McIntyre R., Sharma V., Silverstone P., Alda M., Baruch P., Beaulieu S., Daigneault A., Milev R., Young L.T., Ravindran A., Schaffer A., Connolly M., Gorman C.P.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 7 Suppl 3:5-69., 5-69 (2005).
- [95] Zajecka J.M., Weisler R., Sachs G., Swann A.C., Wozniak P., Sommerville K.W.: A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63(12), 1148-1155 (2002).
- [96] Zarin D, Pincus HA, McIntyre JS. APA Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Bipolar Disorder. [http://www.psych.org/clin\\_res/pg\\_bipolar.cfm](http://www.psych.org/clin_res/pg_bipolar.cfm) . 2002.

OA Dr. med. Heinz Grunze  
 Klinik und Poliklinik für  
 Psychiatrie  
 Ludwig-Maximilians-Universität  
[heinz.grunze@med.uni-muenchen.de](mailto:heinz.grunze@med.uni-muenchen.de)

# Lithium und bipolare Erkrankung – eine Renaissance?

Christian Simhandl und Jens Mersch

Sozialpsychiatrische Abteilung, Aö Krankenhaus Neunkirchen

## Schlüsselwörter:

Lithium – bipolar affektive Störung – Phasenprophylaxe – Manie – bipolare Depression – Schwangerschaft - Suizidalität

## Keywords:

Lithium – bipolar disorder – mood stabilizer – mania – bipolar depression – pregnancy - suicidality

## Lithium und bipolare Erkrankung – eine Renaissance?

**Anliegen:** Darstellung und Diskussion der Relevanz und Anwendung von Lithiumsalzen in der Therapie bipolar affektiver Störungen unter Berücksichtigung spezieller Fragestellungen wie Schwangerschaft, Suizidalität und möglicher Nebenwirkungen. **Methode:** Literatursuche über medline und manuell mit Schwerpunkt auf aktuellen Publikationen und Vergleichsstudien. **Ergebnisse:** Lithium hat nach wie vor einen hohen Stellenwert in der Therapie bipolar affektiver Störungen und ist hinsichtlich wissenschaftlicher Evidenz und klinischer Erfahrung unerreicht. Im Hinblick auf die Wirkung im gesamten Spektrum der Erkrankung gibt es seit Jahrzehnten gute Ergebnisse, mit einer geringeren Evidenz die bipolare Depression betreffend. Insbesondere in der langjährigen Behandlung bipolarer Patienten

mit Lithium ergeben sich die klinischen Vorteile dieser Phasenprophylaxe: Wichtigkeit einer kontinuierlichen Behandlung, kein Wirkverlust sondern zunehmender Stabilisierung, Abnahme der Morbidität und Mortalität. **Schlussfolgerungen:** Lithium sollte nach wie vor als Substanz der ersten Wahl für die Therapie der bipolaren Störung betrachtet werden.

## Lithium and Bipolar Disorder – a Renaissance?

**Objective:** Overview and discussion regarding the use and relevance of lithium as an therapeutic agent for bipolar disorder in general, with a special focus on pregnancy, suicidality and possible side-effects. **Method:** Literature was handsearched and by searches of medline with special interest in recent results and comparative studies. **Results:** Lithium is still of high importance in the treatment of bipolar disorder. It is unmatched regarding decades of clinical experience and scientific evidence. It has a proven efficacy in every spectrum of bipolar illness, with less profound data regarding acute bipolar depression. Especially long term treatment of bipolar patients with lithium shows clear clinical benefits i.e.: importancy of a continous setting, gain of mood stabilizing effect over time, no loss of efficacy, reduced morbidity and mortality. **Results:** Lithium should be regarded as a first line treatment for bipolar disorder.

## Einleitung

Angesichts zunehmender Verwendung von Antikonvulsiva und atypischen Antipsychotika in der Behandlung der bipolaren Erkrankung, rückt während der neunziger Jahre Lithium an den Rand psychopharmakologischer Interessen. Obwohl bis vor kurzem Lithium die einzige von der FDA zugelassene Phasenprophylaxe war, gab es zahlreiche Vorbehalte bei Patienten und vor allem bei den Behandlern. Im Vorfeld der Valproinsäurestudien in Nordamerika wurden etliche Nachteile in der Literatur diskutiert und lediglich Nachteile und klinisch relevante Nebenwirkungen betrachtet, wobei der Blick für die prinzipiell gut dokumentierte Wirkung bei bipolarem (wie auch bei unipolarem) Verlauf verloren ging. Seit 2000/2001 änderte sich dieser Trend wieder zugunsten von Lithium und während der letzten Jahre sind zahlreiche Publikationen mit adäquatem Design entstanden, die unisono die Evidenz für Lithium in der Behandlung der bipolaren Erkrankung bestätigen. Lithium konnte seine Position als „Eckstein“ [43] in placebokontrollierten Vergleichsstudien gegen andere Substanzen behaupten. So erschien im Januar des vergangenen Jahres ein Review im American Journal of Psychiatry, der Lithium als den einzigen „echten“ mood stabilizer benennt, unter der Annahme, Wirksamkeit müsse sowohl für manische wie depressive Symptome, sowohl in der Akut-, als auch Langzeittherapie nachgewiesen sein [7].

Im Folgenden werden Möglichkeiten und Grenzen einer Therapie mit Lithiumsalzen in den verschiedenen Stadien bipolarer Erkrankung dargestellt.

## Behandlung akuter Zustandsbilder der bipolaren Erkrankung

Obwohl die Domäne für Lithium in der Langzeittherapie liegt, kommt es nicht nur in historischen Arbeiten, sondern auch in rezenten Studien zu „überraschend“ guten Ergebnissen in der Behandlung akuter Episoden im Krankheitsverlauf. So genügt oftmals die Anpassung des Serumspiegels, bei bestehender Therapie, um eine beginnende Episode abzufangen [57].

### *Akute Manie / gemischte Episode*

Die Behandlung akut manischer Zustandsbilder ist inzwischen bereits historisch, aber auch durch rezente Vergleichsstudien mit Valproat, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin belegt (zu Aripiprazol und Ziprasidon liegen dzt. keine entsprechenden Arbeiten vor). Der Wirksamkeitsnachweis konnte bisher immer reproduziert werden, wobei es unter antipsychotischer Behandlung zu einer schnelleren Kontrolle manischer Verhaltensweisen durch zentrale Dämpfung[2] kommt. Entscheidend in der Beurteilung der Wirksamkeit ist aber die Unterscheidung zwischen echter antimanischer Wirkung und rein sedierender Begleitwirkung der untersuchten Substanz. Letztere ist bei Therapie mit Lithium nur gering ausgeprägt und muss daher über entsprechende Begleitmedikation erreicht werden, im weiteren Behandlungsverlauf wiederum ist das Fehlen einer Sedierung häufig ein wesentliches Kriterium für anhaltenden Therapieerfolg (adherence).

Die erste komparative Arbeit mit einem atypischen Antipsychotikum (Risperidon) zeigte gleiche Wirksam-

keit von Lithium im Vergleich zu Risperidon und Haloperidol [52], bei vergleichbarer EPS-Rate für Risperidon und Haloperidol. In dieser Studie wurde kein Placebo-Arm mitgeführt.

Eine zahlenmäßig kleine Studie ohne Placebokontrolle wurde von M. Berk et al. 1998 [9] vorgelegt. Es wurde Olanzapin mit Lithium unter doppelblinden, randomisierten Bedingungen bei 30 Patienten verglichen. Hinsichtlich der Wirkung gab es keine Unterschiede in beiden Gruppen, wobei der durchschnittliche Serumspiegel für Lithium mit 0,74 mmol/l sogar niedrig erscheint (Lithium wurde unabhängig vom aktuellen Serumspiegel zweimal täglich mit 400 mg administriert.)

In einer weiteren doppelblinden, placebokontrollierten Vergleichsstudie zwischen Quetiapin und Lithium konnte ebenfalls kein Unterschied nachgewiesen werden [13]. Dieses Ergebnis betraf sowohl den primären Endpunkt – eine statistisch signifikante Reduktion des YMRS – Scores als auch alle sekundären Endpunkte. Hervorzuheben ist, dass es in der Quetiapin – Gruppe nicht zu einem schnelleren Ansprechen kam. Die angestrebten Serumspiegel für Lithium lagen zwischen 0,6 mEq/L und 1,4 mEq/l, wobei keine Aussage über die Verteilung gemacht wird, bzw. die Untergrenze wiederum etwas niedrig erscheint, insbesondere unter der Annahme, dass es im Titrationsverlauf immer wieder zu Unterschreitungen kommen dürfte [13].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Studie von Bowden [10], die Lithium mit Divalproex in einem doppelblinden, placebokontrollierten Design vergleicht. Zusätzlich geben die Autoren selbst einen methodischen Mangel zu Ungunsten von Lithium an, da die Divalproex – Gruppe stark überrepräsentiert war.

Bei der Behandlung manischer Zustände, die nur teilweise auf Monotherapie ansprechen, mit psychotischen Symptomen einhergehen oder ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, wird die Kombina-

tionstherapie einen grossen Stellenwert haben. In der aktuellen Version der Texas Implementation of Medication Algorithms [57] wird Lithium in Kombination mit Valproat, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon empfohlen. (Olanzapin und Carbamazepin sind in diesem Algorithmus trotz gut dokumentierter Wirksamkeit wegen des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen bzw. Interaktionen nachge- reiht.)

Die Wirksamkeit der genannten Kombinationen ist mit aktuellen Studien gut belegt [48, 49, 59, 66] (vgl. Tabelle). In einer Kombinationsstudie (Lithium/Valproat) [34, 54] ergab sich eine Ansprechrate von 62 % gegenüber 42 % Lithium oder Valproat in Monotherapie gegenüber 30 % Placebo. Im klinischen Alltag hat sich ein vorsichtiges Aufdosieren bei Kombination bewährt, bzw. können oftmals bereits bei niedriger Dosierung der Antipsychotika gute Erfolge erwartet werden.

Die Wirksamkeit bei gemischten Episoden ist mehrfach dokumentiert, jedoch gibt es für eine eindeutige Behandlungsempfehlungen derzeit zu wenig Evidenz, aufgrund fehlender kontrollierter Untersuchungen in dieser Indikation. Dazu kommen diagnostische Unklarheiten innerhalb der Literatur (DSM IV [50] versus ICD-10[22]).

### *Bipolare Depression*

Die Behandlung der akuten bipolaren Depression ist gegenwärtig Gegenstand intensiver Diskussion. Angesichts der beschränkten Evidenz [47] für den Einsatz von Antidepressiva in dieser Indikation (bei kontrollierten Studien mit Antidepressiva ist die bipolare Depression immer ein Ausschlusskriterium), und der erst beginnenden Untersuchung atypischer Substanzen, ist Lithium in zahlreichen Empfehlungen, z.B. dem Texas Medication Algorithmus [57] zur Behandlung der akuten bipolaren Depression vertreten. Unter den mood stabilizern

Autor	Jahr	Design	N	Wochen	Ergebnis	
<b>akute Manie</b>						
Bowden et al. <sup>[10]</sup>	1994	Li vs. VAP	dp, plz	179	3	Li = VAP
Segal et al. <sup>[52]</sup>	1998	Li vs RIS	db	?	4	Li = RIS
Bowden et al. <sup>[13]</sup>	2005	Li vs. QUT	db, plz	300	12	Li = QUT
Berk, et al. <sup>[9]</sup>	1999	Li vs. OLZ	db	30	4	Li = OLZ
<b>Phasenprophylaxe</b>						
Greil et al. <sup>[27]</sup>	1998	Li vs CBZ	offen	171	130	Li > CBZ überlegen, besondere Empfehlung für BIP I
Bowden et al. <sup>[12]</sup>	2000	Li vs VAP	db, plz	372	52	Li, VAP und PLZ gleich unwirksam, methodische Probleme Li > in der Manieprophylaxe, LTG > in der Depressionsprophylaxe
Calabrese et al. <sup>[15]</sup>	2003	Li vs LTG	db, plz	463	78	LTG > in der Depressionsprophylaxe
Bowden et al. <sup>[11]</sup>	2003	Li vs LTG	db, plz	175	78	Li > in der Manieprophylaxe
Hartong et al. <sup>[29]</sup>	2003	Li vs CBZ	db	94	104	Li > CBZ insbesondere nach ersten 3 Monaten
Tohen et al. <sup>[61]</sup>	2005	Li vs OLZ	db, plz	431	52	OLZ > in Verhütung manischer und gemischter Episoden
Calabrese et al. <sup>[16]</sup>	2005	Li vs Vap	db	60	86	Li = Vap bei Rapid cycling
<b>Kombinationsstudien</b>						
Solomon et al. <sup>[54]</sup>	1997	Li + VAP	db, plz	12	52	Kombination>Monotherapie
Tohen et al. <sup>[59]</sup>	2002	Li + OLZ Li/VAP +	db, plz	344	6	Kombination>Monotherapie bei non response
Sachs et al. <sup>[49]</sup>	2002	RIS/HAL	db, plz	156	3	Kombination>Monotherapie
Yatham et al. <sup>[66]</sup>	2004	Li/VAP + QUT	db, plz	402	3	Kombination>Monotherapie
Sachs et al. <sup>[48]</sup>	2004	Li/VAP + QUT	db, plz	91	3	Kombination>Monotherapie
Tohen et al. <sup>[60]</sup>	2004	Li/VAP + OLZ	db, plz	99	77	Kombination>Monotherapie

Legende: Li = Lithium, VAP = Valproat/Divalproex, RIS = Risperidon, QUT = Quetiapin, CBZ = Carbamazepin, LTG = Lamotrigin, OLZ = Olanzapin, HAL = Haloperidol, db = doppelblind, plz = Placebokontrolliert, pro = prospektiv, retro = retrospektiv, "=" = gleich wirksam, ">" = besser wirksam

Tabelle 1: Lithiumstudien seit 1994 (doppelblind, Vergleich und Kombination)

wird gegenwärtig Lamotrigin in den Empfehlungen bevorzugt. Der Einsatz von Lithium als Monotherapie bei bipolarer Depression ist vermutlich nicht zu empfehlen. Obwohl es klare Befunde hinsichtlich der antisuizidalen Wirksamkeit und der Verhütung depressiver Rückfälle gibt, was eine gewisse antidepressive Wirkung nahe legt, bemängeln Carney & Goodwin [17] in einem aktuellen Review die tatsächliche Evidenz. [24] Bis zum Wirkeintritt vergehen 6–8 Wochen, was die Relevanz für den klinischen Alltag beschränkt. Bei bis zu 80 % der Patienten kommt es zu einer Symptomreduktion, wobei sich dieser hohe Anteil unter dem Kriterium der vollständigen Remission deutlich reduziert [19]. Dennoch – Lithium kann eine deutliche Verbesserung in der Kombinationstherapie bewirken, bzw. die Ansprechraten deutlich steigern (Augmentation) – ein Umstand, der gut für die unipolare Depression untersucht ist [39]. Insbesondere bietet sich an, bereits während der Episode eine Phasenprophylaxe zu etablieren, was in der Praxis häufig vernachlässigt wird. Entgegen den Empfehlungen

des österreichischen Konsensus [30] neben anderen Guidelines [28] aus dem europäischen Raum und weitverbreiteter Praxis, den primären Einsatz von Antidepressiva favorisierend, zeichnet sich im nordamerikanischen Raum ein Trend zu atypischen Antipsychotika (v.a. Quetiapin und Olanzapin-Fluoxetin) und Lamotrigin vor Lithium ab – sowohl in Monotherapie als auch in Kombination.

Die Möglichkeit einer monotherapeutischen Behandlung mit Lithium wird im Texas Algorithmus [57] im Sinne einer Spiegelkorrektur (d.h. bei Vorbehandlung mit Lithium und subtherapeutischen Spiegeln) auf Werte über 0,8 mmol als erster Behandlungsschritt empfohlen. Ob eine Monotherapie nach Spiegelkorrektur ausreichend ist, sollte klinisch entschieden werden.

Die Frage ob zur weiteren Behandlung Antidepressiva (österreichischer Konsens) oder atypische Antipsychotika oder Lamotrigin (derzeitige nordamerikanische Empfehlung) zielführender sind, ist nicht ausreichend untersucht. Eine klare Position wird erst durch weitere Untersuchungen zu

erreichen sein. Unter allen Umständen sollte ein abruptes Absetzen einer bestehenden Lithiumtherapie vermieden werden, zum einen aus oben genannten Überlegungen, zum anderen im Hinblick auf eine mögliche Steigerung des Suizidrisikos (s.u.).

## Lithium in der Langzeitbehandlung

Lithium ist das am Besten untersuchte Phasenprophylaktikum. Es gibt keine vergleichbaren Datensätze für irgendeine alternative Substanz. Insbesondere gibt es für Lithium Daten aus „echten“ Langzeitbeobachtungen gepaart mit konsistenten Ergebnissen aus 50 Jahren. Ein aktueller Cochrane-Review von Burgess et al. [23], der 18 kontrollierte Studien berücksichtigt, bestätigt die gute Evidenz für Lithium als Phasenprophylaxe bei bipolarer Erkrankung. Die weit verbreiteten 12-Monats-Studien sind für die robuste Beurteilung einer phasenprophylaktischen Wirkung vermutlich nicht aussagekräftig

genug [2]. Dies gilt nicht nur unter dem Aspekt der Wirksamkeit, sondern auch unter dem Aspekt der Verträglichkeit. Lithium verfügt allein über zahlreiche Arbeiten, die jahrelange Verläufe beschreiben [2, 3, 5, 6, 8, 39, 29]. Zu dieser souveränen Datenlage kommen noch jahrzehntelange Erfahrungen aus dem klinischen Alltag [40]. Ein Umstand, der nicht vergessen werden sollte, insbesondere, wenn es um negative Aspekte der Langzeitbehandlung geht. Der eigentliche Benefit einer Behandlung mit Lithiumsalzen tritt erst nach einigen Monaten ein. Nach zwei Jahren kontinuierlicher Einnahme kommt es zu einer weitergehenden, deutlichen Stabilisierung [53]. Unter diesen Zeitkriterien sollten klinische Überlegungen zur Phasenprophylaxe nach Ansicht der Autoren angestellt werden. Für die meisten Antipsychotika und Antikonvulsiva gibt es keine entsprechenden Untersuchungen in der Indikation „Phasenprophylaxe“ und daher auch keine klaren Ergebnisse. So besteht hinsichtlich antisuizidaler Wirksamkeit (s.u), Wirkverlust und Entwicklung möglicher Komplikationen im langjährigen Gebrauch nur wenig Sicherheit.

Unter Lithium-Therapie besteht eine Rückfallshäufigkeit, die um das 3,2-fache niedriger ist als ohne Phasenprophylaxe. Ein Drittel der Patienten hat gar keine Rückfälle. Dies ergibt ein Review von Baldessarini et al. [2], indem 28 Arbeiten, beginnend in den 70er Jahren bis hin zu aktuellen Ergebnissen, berücksichtigt wurden. Dieser Wert ist innerhalb der Arbeiten nahezu konsistent und über die Jahre stabil, unabhängig von den verschiedenen Designs und unterschiedlichen Patientenkollektiven. Wenn es unter laufender Therapie zu einem Rückfall kommt, zeigen sich deutliche Veränderungen in der Art und Ausprägung der Episoden, gemessen an Anzahl oder Dauer von Hospitalisierung, bzw. erforderlicher Komedikation im Vergleich zum bisherigen Krankheitsverlauf.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Übersichtsarbeit von Goodwin et al. [24], die in einer Metaanalyse von 12 placebo-kontrollierten Untersuchungen zeigt, dass das Risiko für einen Rückfall unter Placebo 3,6mal höher ist als unter Lithium-Langzeittherapie. Goodwin und Jamison haben 10 große doppelblinde, placebokontrollierte Studien aus den 70ern untersucht [26], Durchschnittsdauer 20 Monate, 34 % relapse mit Lithium versus 81 % mit Placebo, wobei nach Goodwin manische Rückfälle besser verhütet wurden als depressive.

Die Wirksamkeit über Jahre hinweg scheint [8] nicht abzunehmen. In einer weiteren Arbeit von Baldessarini [3], die zu einer Zeit entstand, als besonders in Nordamerika eine breite Ablehnung Lithium gegenüber bestand, konnten keine Anhaltspunkte für einen Wirkverlust von Lithium nach langjähriger Therapie bestätigt werden und der Autor schreibt dieses – Ende der 90er Jahre postulierte Phänomen-Veränderungen im untersuchten Patientenkollektiv zu – insbesondere hätten Patienten mit komplexen Krankheitsverläufen (hohe Anzahl vorausgegangener Episoden, häufige Episoden, Comorbidität mit Sucht, Rapid Cycling) zugenommen.

Die häufigsten Ursachen für Nichtansprechen sind fehlende Compliance und Unterdosierung und weniger die zumeist diskutierten Nebenwirkungen [27].

Die Frage der prophylaktischen Wirksamkeit, bezogen auf die Polarität der Episoden, wird kontroversiell diskutiert. Hierzu gibt es 2 rezente Arbeiten, die die Wirksamkeit von Lamotrigin gegen Lithium über einen Zeitraum von 18 Monaten bei ambulanten Patienten untersucht haben [11, 15]. In beiden Arbeiten zeigt sich eine Überlegenheit Lithiums in der Verhütung manischer und gemischter Episoden gegenüber Lamotrigin, bei einer relativen Überlegenheit von Lamotrigin bei depressiven Episoden. Beide Substanzen zeigen einen deutlichen Vorteil gegenüber Placebo betreffend die Dauer bis zum Wieder-

aufreten einer Episode (time to intervention).

Andere Vergleichsstudien mit Antikonvulsiva zeigten zumindest gleichwertige, meist bessere Ergebnisse für Lithium. Greil et al. [27] bestätigen in einer Vergleichsstudie (MAP-Studie) über 30 Monate mit Carbamazepin ebenfalls eine bessere Wirksamkeit von Lithium, wobei die Autoren Lithium insbesondere für „klassische Bipolar I“ – Patienten empfehlen. Alle anderen diagnostischen Gruppen wurden für diese Arbeit in einer „nonclassical subgroup“ für die Analysen zusammengefasst, was weitere Aussagen schwierig macht, zumal unter dieser Rubrik auch schizoaffektive Psychosen eingeschlossen wurden. Von den 171 in die doppel-blind Phase eingeschlossenen Patienten sind 28 Drop outs in der Carbamazepin Gruppe und 12 in der Lithium Gruppe zu verzeichnen gewesen.

Am Rande erwähnt seien jedoch deutliche Hinweise auf eine mögliche Wirkung bei schizoaffektiven Psychosen vorwiegend vom affektiven Subtyp, sowohl in der Akutbehandlung, als auch in der Rückfallsverhütung (Baethge & Simhandl in Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide) [67].

Eine Untersuchung von Hartong et al. [29] zeigt eine überlegene Wirksamkeit von Lithium gegenüber Carbamazepin. Insbesondere kam es nach 3 Monaten zu einer deutlichen Stabilisierung bei der Lithiumgruppe, bei der Carbamazepingruppe bestand ein konstantes Rückfallsrisiko von 40 % über die gesamte Studiendauer (2 Jahre). Eine reduzierte Wirksamkeit von Lithium bei Bipolar II-Patienten konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Im Anschluß an die bereits oben erwähnte Akutstudie [10] wurde von Bowden et al. [12] eine placebokontrollierte 12 Monats-Studie gegen Divalproat vorgestellt, wobei es bezogen auf den primären Endpunkt, dem Auftreten einer Episode, zu keinen signifikanten Unterschieden in

allen drei Gruppen kam, also keine Überlegenheit von Lithium und Valproat gegenüber Placebo. Ein Cochrane-Review dieser Arbeit [36] kommt zu dem Ergebnis, eine sichere Aussage sei aufgrund methodischer Mängel mit den vorgelegten Daten nicht zu treffen, beziehungsweise sei eine Bevorzugung von Valproat nicht durch verlässliche Evidenz belegt.

Olanzapin als mögliche Alternative zu Lithium in der Langzeittherapie wurde in einer aktuell veröffentlichten Studie über 12 Monate von Tohen et al.[61] untersucht. Hierbei kam es überraschenderweise hinsichtlich depressiver Rückfälle zu keinen statistischen Unterschieden. In der Prophylaxe manischer und gemischter Episoden zeigte sich Olanzapin überlegen. (30 % vs. 38,8 %, bzw. 34,2 % nach Abzug der Patienten mit subtherapeutischen Lithiumspiegeln). Mögliche Kritikpunkte wie niedrige Serumspiegel (Mittelwert 0,76 mMol/l), Einschluß von Patienten mit anamnestisch schlechtem Ansprechen auf Lithium, kurze Studiendauer, fehlender Placeboarm, Unsicherheit bezüglich metabolischer Komplikationen werden von den Autoren selbst diskutiert, unter dem Hinweis auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen.

### *Rapid cycling*

Das Auftreten von zumindest 4 manischen oder depressiven Episoden in einem Jahr wird als rapid cycling bezeichnet (Dunner & Fieve 1972). Es tritt gehäuft bei Frauen und bei bipolar II – Patienten auf und geht mit einem schlechteren Ansprechen auf herkömmliche Behandlungsstrategien einher. Patienten mit rapid cycling werden häufig von klinischen Studien ausgeschlossen, weswegen die tatsächliche Evidenz aktueller Behandlungsrichtlinien unsicher ist. Mögliche Prädiktoren für eine erfolgreiche Behandlungen scheinen sowohl eine geringe Episodenanzahl, als auch kurze Dauer des unbehandelten Krankheitsverlaufes zu sein. Cal-

abrese et al. [16] haben in einer aktuellen Studie über 20 Monate die Hypothese, Divalproat sei in der Behandlung von rapid cycling wirksamer als Lithium, überprüft und nicht bestätigt. Es kam unter Lithium in 56 % der Fälle zu einem Rückfall (time to relapse), unter Divalproat in 50 %, wobei manische Rückfälle und Rückfälle in gemischte Episoden von Lithium und Valproat gleichermaßen verhindert wurden. Hinsichtlich der Verträglichkeit und drop-out Rate kam es zu einem statistisch nicht signifikanten Vorteil von Divalproat. Es zeigt sich deutlich, dass diejenigen Patienten (nur 24 %!), welche in der offenen Phase stabilisiert werden konnten und die vorgeschlagene Medikation (unter doppelblind Bedingungen) weiter einnehmen, von Lithium wie auch von Valproat gleichermassen profitieren. Der Aspekt der Patientenselektion und der Compliance ist u.U. in früheren Studien nicht ausreichend berücksichtigt worden.

Eine weitere, kürzlich erschienene Arbeit von Metha & Calabrese [38] empfiehlt unter Bezugnahme auf zahlreiche publizierte Ergebnisse – Lithium sei „first-line“, besonders für Patienten, die noch nie Lithium erhalten haben.

## **Spezielle Aspekte der Therapie mit Lithiumsalzen**

### *Spiegelbestimmung*

Die Therapie mit Lithium stellt an Patient und Behandler höhere Anforderungen. Zum einen hat die Galenik des verabreichten Präparates, der Einnahmemodus (einmal-/zweimal täglich) und intraindividuelle Unterschiede im Metabolismus unmittelbaren Einfluß auf die Spiegelhöhe. Zum anderen gibt es dynamische Faktoren, wie Flüssigkeitsaufnahme, Kochsalzgebrauch, Nierenfunktion, Begleitmedikationen (Diuretika, NSAR), die den Lithiumspiegel beeinflussen.

Darüber hinaus gibt es Beobachtungen, die einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen aktueller Episode und Serumspiegel herstellen, das bedeutet, die Höhe des Spiegels scheint in Zusammenhang mit der Polarität der Episode zu stehen. In der akuten Manie brauchen Patienten oft deutlich höhere Dosen um einen therapeutisch wirksamen Spiegel zu erreichen, bzw. fällt der Serum-Lithium-Spiegel trotz regelmässiger Einnahme am Beginn von depressiven wie auch manischen Episoden bei einigen Patienten ab. Da die Spiegelbestimmung nur eine Momentaufnahme ist, sollte sie aus Gründen der Vergleichbarkeit unter konstanten Bedingungen erfolgen. So definierte Amidsen zitiert nach Sproule [55] den standardisierten Serum-Lithiumspiegel exakt 12 h (+/- 0,5 h) nach der letzten Abendeinnahme für Patienten, die zwei-, oder mehrmals täglich Lithium einnehmen und dies während der letzten 48 h konstant getan haben. Eine Abweichung von diesem Vorgehen hat deutliche Auswirkungen auf den Serumspiegel. Die Tatsache, dass in den wenigsten Studien über all diese Parameter Auskunft gegeben wird schränkt die Vergleichbarkeit der einzelnen Arbeiten ein. Umso bemerkenswerter sind die durchwegs positiven Befunde.

Anders als bei den Antiepileptika, deren Serumwerte von neurologischen Indikationen übernommen wurden, gibt es für Lithium zahlreiche Untersuchungen über wirksame Serumkonzentrationen. Zusammenfassend [55] scheinen Spiegel über 0,8 mmol/l empfehlenswert (mit Ausnahme von älteren Menschen, Nierenerkrankungen, Analgetikaabusus), wobei die Ansprechrates mit höheren Spiegeln zuzunehmen scheint. Zur Akutbehandlung der Manie werden vorübergehend höhere Spiegel (1,3 bis 1,6 mMol/l) angestrebt [58]. Die Wirksamkeit ist für jeden Patienten individuell – unter Beobachtung möglicher Nebenwirkungen – zu treffen. Es wird zahlreiche Patienten geben, die bereits von deutlich niedri-

geren Spiegeln profitieren, jedoch sind diese nicht a priori zu erkennen [55]. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer für jeden Patienten individuell zu treffenden Einstellung zwischen guter Wirksamkeit mit minimalen Nebenwirkungen, ausgehend von einem Zielwert von 0,8 mmol/l – Compliance und standardisierte Abnahmeverfahren vorausgesetzt. Die endgültige Beurteilung der prophylaktischen Wirkung sollte für den einzelnen Patienten erst nach mindestens zwei Jahren erfolgen, ein Umstand der allen in dieser Indikation eingesetzten Substanzen gemeinsam ist. Daher ist Kontinuität in der Behandlung bipolarer Patienten eine wichtige Voraussetzung; die Notwendigkeit der regelmäßigen Spiegelbestimmung in Zusammenschau mit dem aktuellen klinischen Bild erscheint in diesem Zusammenhang eher förderlich als hinderlich.

Sollte es notwendig werden eine bestehende Lithiumtherapie abzusetzen, muss an das gut dokumentierte, erhöhte Rückfallsrisiko bei abruptem Therapieabbruch gedacht werden. Langsames Ausschleichen ist daher unbedingt erforderlich. Dies dürfte für andere Phasenprophylaktika ähnlich gelten, ist jedoch nur für Lithium ausreichend untersucht [5,6].

### *Lithium und Schwangerschaft*

Eine Herausforderung für Patientin und Arzt wird immer die Risiko- beurteilung im Rahmen einer Schwangerschaftsberatung sein. Lithium bietet auch hier den Vorteil jahrzehntelanger Erfahrung und Dokumentation. Allgemein ist es wichtig, durch umfassende Information, auf Basis der aktuellen Datenlage, jeder Patientin vor der Konzeption eine individuelle Entscheidung zu ermöglichen. Die generelle Empfehlung, unter Pharmakotherapie eine Schwangerschaft zu vermeiden, dürfte eindeutig zu kurz greifen und den realen Bedürfnissen nicht gerecht werden. Viguera et al. [62] konnten

zeigen, dass 45 % der Patientinnen aber genau diese Auskunft erhielten. Nach einem ausführlichen Beratungsgespräch in einem spezialisierten Beratungszentrum entschieden sich hingegen 63 % für eine Schwangerschaft. Die Autoren attestieren einen falschen und unzureichenden Informationsstand bei Beratern und Patienten.

Das tatsächliche Risiko einer Ebstein – Anomalie (Anm.:Dysplasie der Trikuspidalklappe mit Lageanomalie) unter Lithium – Exposition während des ersten Trimesters scheint bisher überbewertet worden zu sein [64]. Das relative Risiko ist um das 10-20-fache erhöht, während das absolute Risiko sehr gering ist [33] (Cohen 1994 zitiert in Klier). Eine eindeutige Aussage, ob es sich um eine Erhöhung über die Spontanfehlbildungsrate hinaus handelt ist derzeit nicht möglich, zumal es sich um ein seltenes Ereignis handelt und somit zahlenmäßige Berechnungen sehr unsicher sind. (Das Gesamtrisiko von Missbildungen liegt in der Allgemeinbevölkerung bei ca 4 %.) Das Risiko für kardiale Missbildungen besteht zwischen dem 13. und dem 24. Tag der Schwangerschaft, daher ist ein Absetzen nach diesem Zeitpunkt sinnlos. Im Rahmen der sonographischen Untersuchungen (Organscreening) sollte vom behandelnden Gynäkologen, bzw. einem spezialisierten Zentrum, ein besonderes Augenmerk auf die kardiale Entwicklung gelegt werden. Dem gegenüber steht das hohe Rückfallsrisiko nach Absetzen von Lithium während der Schwangerschaft. Viguera et al. [63] haben hierzu 101 bipolare Patientinnen untersucht und konnten eine erhöhte Gefährdung postpartal und bei plötzlichem Absetzen zeigen. Es wurden Schwangere und als Kontrollgruppe altersentsprechende, nichtschwangere Frauen mit bipolarer Erkrankung retrospektiv untersucht, die entweder abrupt oder ausschleichend abgesetzt haben. Die ersten 40 Wochen nach Absetzen gibt es in der Gruppe der schwangeren

(n = 42) ein gleiches Rückfallsrisiko (52 % vs. 58 %), wie in der Gruppe der nichtschwangeren Patientinnen. (n = 59). Postpartal (Wochen 41 – 64) steigt das Risiko für einen Rückfall – meist eine depressive oder gemischte Episode – auf 70 % (vs. 24 %) an.

Eine strenge Indikationsstellung nach vorheriger Besprechung der individuellen Risiken ist vorzunehmen, beziehungsweise sollte an eine spezielle Beratungsstelle zugewiesen werden. Während der Schwangerschaft empfehlen sich zumindest monatliche Serumspiegelbestimmungen, um auf physiologische Veränderungen im Wasser und Hormonhaushalt rechtzeitig zu reagieren. Ebenso sollten die Schilddrüsenparameter kontrolliert werden und keine Diuretika verwendet werden. Vor der Entbindung kann die Frequenz der Kontrollen gesteigert werden. Ca 1–2 Wochen vor dem Entbindungstermin soll die Lithium Medikation um die Hälfte reduziert oder bei geringem Rückfallsrisiko eventuell pausiert werden um peri-/postpartale Anpassungsstörungen zu vermeiden (Zyanose, muskulärer Hypotonus). Lithium ist voll plazentagängig und Anpassungsstörungen treten ab Serumspiegeln über 0,64 mmol/l auf. Viguera 2007 [44] Eine postpartale Beobachtung des Säuglings in stationären Bedingungen wird empfohlen. Bei geplanter Sectio kann Lithium 48 Stunden vorher unterbrochen werden. Engmaschige psychiatrische Kontrollen und ein ehebaldiges Wiederaufnehmen der früheren Dosierung werden dringend empfohlen, um eine Störung der frühen Mutter-Kind-Beziehung durch einen Rückfall zu verhindern. [68] Neueste Ergebnisse von Viguera et al. zeigen, dass Lithium keine Kontraindikation für das Stillen darstellt.

### *Suizidalität*

Suizide sind in 90 % der Fälle Folge einer diagnostizierbaren, psychischen Erkrankung [25]. Darunter

finden sich in 30–80 % affektive Störungen. Es liegen explizit nur für Lithium Daten vor, die Aussagen über mögliche suizidpräventive Eigenschaften zulassen. Es gibt für moderne Antidepressiva, Antipsychotika und Phasenpropylaktika keine Studien, in denen die Mortalität, bzw. suizidales Verhalten im Allgemeinen Eingang findet. Vor diesem Hintergrund scheint Lithium im aktuellen österreichischen Konsensuspapier zur Suizidalität [31] zumindest unterrepräsentiert zu sein. Baldessarini [4] hat 34 Arbeiten für einen Review gepoolt – insgesamt ein Datensatz, der 64 233 Patientenjahre repräsentiert und folgende Ergebnisse zeigt: Unter Langzeittherapie mit Lithium kommt es zu einer Reduktion suizidalen Verhaltens auf Werte nahe der Normalbevölkerung, die über langjährige Behandlungsdauer stabil bleiben. Es liegt eine stärkere Wirkung bei der Prävention von Suizidversuchen als bei erfolgten Suiziden vor. Die antisuizidale Wirkung ist bei bipolaren Störungen nicht so stark ausgebildet wie bei unipolarer Depression (100 % Risikoreduktion), und bei Bipolar II stärker als bei Bipolar I (82 % versus 67 %). Diese Befunde – die antisuizidalen Eigenschaften betreffend – stehen im Widerspruch zu der Annahme, Lithium sei vor allem für die Behandlung der Bipolar I – Störung prädestiniert, und habe nur unzureichende Wirkung in der Verhütung depressiver Rückfälle, da suizidale Handlungen vor allem in depressiven (73 %) und gemischten Episoden (16 %) 4 stattfinden.

Wesentlich ist, wie bereits oben erwähnt, die Einnahme über lange Zeiträume. Eine stetige Abnahme der Mortalität bei bipolaren (ebenso unipolaren) Verläufen auf Werte nahe der Normalbevölkerung konnte von Müller-Oerlinghausen et al [41] nach kontinuierlicher Einnahme über lange Zeiträume gezeigt werden. Während des ersten Jahres der Behandlung besteht sehr wohl noch ein der Krankheit entsprechendes, erhöhtes

Risiko. Ob es sich um direkte antisuizidale Eigenschaften von Lithium handelt, die sogar unabhängig von einer Bipolar-Diagnose bestehen, wird gegenwärtig von Lauterbach et al. (SUPLI) [35] untersucht. In einem aktuellen Review [18] von insgesamt 32 Arbeiten (1389 Patienten) wird nicht nur die Prävention suizidalen Verhaltens und Selbstverletzung bestätigt, sondern auch die insgesamt gesunkene Mortalität im behandelten Patientenkollektiv. Diese Beobachtung wurde auch 1995 von Ahrens et al. [1] hinsichtlich kardialer Ereignisse und Suizidalität untersucht, wobei positive Hinweise gefunden wurden.

Besondere Beachtung sollte aber die mögliche dramatische Erhöhung des Suizidrisikos auf das 20fache bei abruptem Absetzen finden [5]. Nach plötzlichem Absetzen erleben 67 % der Patienten eine neuerliche Episode. Erst nach einem Jahr kehren diese Werte auf das Niveau vor Behandlungsbeginn zurück, weswegen ein langsames Ausschleichen über mehrere Wochen unter engmaschiger Kontrolle empfohlen wird, falls ein Absetzen vom Patienten unbedingt gefordert wird.

Für andere Substanzen in dieser Indikation gibt es keine Daten dieser Art.

### *Nebenwirkungen*

Besondere Relevanz haben die intraindividuellen Unterschiede im Metabolismus nicht nur auf die Wirkung, sondern auch auf die Nebenwirkungen, deren Auftreten für den einzelnen Patienten nicht vorhersehbar ist.

Die Therapie mit Lithiumsalzen wird begleitet von einer Reihe möglicher Nebenwirkungen, die besonders für Lithium aufgrund der langjährigen Erfahrungen gut dokumentiert sind. Die Häufigkeitsangaben sind sehr schwankend. Grundsätzlich scheint die Häufigkeit und Dignität überschätzt worden zu sein, bei neue-

ren Studien zeigt sich ein günstiges Nebenwirkungsprofil auch im Vergleich mit moderneren Substanzen. Im klinischen Alltag ist es jedoch wichtig typische Nebenwirkungen zu erkennen und adäquat zu reagieren; nur in wenigen Fällen ist ein Absetzen der Lithiumtherapie gerechtfertigt, oftmals genügt wachsameres Zuwarten oder eine geringe Dosisreduktion um die Symptome zu lindern. Generell empfiehlt sich, wie bei den meisten Medikamenten, langsames Aufdosieren um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Eine Ausnahme stellt das rasche Aufdosieren („loading dose“) bei akut manischen Zuständen dar.

Eine häufige Nebenwirkung ist ein feinschlägiger Fingertremor, der bereits von Mogens Schou [51] beschrieben wurde und häufig bei Therapiebeginn auftritt. Neben Dosisreduktion und Umverteilung der Hauptdosis in die Abendstunden, ist die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern möglich. Wichtig ist die Unterscheidung vom grobschlägigen Tremor, der eine beginnende Intoxikation anzeigt und daher akuten Behandlungsbedarf bedeutet. Häufig beschriebene unerwünschte Wirkungen, wie Mundtrockenheit, Polydipsie, Polyurie, weiche Stühle, etc. haben mit der Wasserbindung durch Lithiumsalze zu tun, eine renale Komplikation [46] ist aber durch regelmäßige laborchemische Kontrolle der Nierenfunktion und gegebenenfalls weiterführender Untersuchungen auszuschließen. Wichtig ist, die Patienten auf regelmäßige Flüssigkeitszufuhr von 3–4 l/täglich hinzuweisen, wobei kalorienhaltige Getränke zu meiden sind. Eine mögliche Komplikation der Langzeitbehandlung ist die Entwicklung einer Hypothyreose (6,1 %) und Strumabildung (3,7 %) [65], weshalb die regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenparameter zum Standard einer Lithiumbehandlung gehört. Diese Komplikation entwickelt sich häufiger bei Frauen, bei entsprechender familiärer Belastung und in Struma-Endemie-

Gebieten. Bei entsprechenden Befunden sollte Schilddrüsenhormon substituiert werden. Eine seltene Begleiterscheinung, für die noch kein Kausalzusammenhang mit Lithiumtherapie nachgewiesen werden konnte, ist Haarausfall im Sinne eines Telogenneffluviums [20]. Weitere diskutierte dermatologische Nebenwirkungen sind die Verschlechterung, bzw. Auslösung von Psoriasis bei entsprechender Disposition und die vorübergehende Entwicklung von Akne, Absetzen von Lithium sollte erst nach erfolgloser adäquater dermatologischer Therapie erwogen werden [21]. Das Spannungsfeld zwischen beschriebenen negativen Auswirkungen auf die neurokognitiven Fähigkeiten wie psychomotorische Verlangsamung und Beeinträchtigung des Wortgedächtnisses des Patienten (Pachet/Wisniewski [45]) und möglichen neuroprotektiven Wirkungen von Lithium (Manji et al. [37]) muss noch weiter untersucht werden, um klare Aussagen zu treffen und vor allem um die klinische Bedeutung beurteilen zu können.

## Zusammenfassung

Lithium ist mit gutem Grund wieder als geeignete Option in der Therapie der bipolaren Erkrankung etabliert, nachdem es lange Jahre „aus der Mode“ war, weshalb es teilweise in der Ausbildung nicht die entsprechende Bedeutung hatte. Der Stellenwert der antisuizidalen Wirkung von Lithium ist mittlerweile sehr gut belegt. Ein unmittelbarer Nutzen für die monotherapeutische Behandlung der akuten bipolaren Depression erscheint aber hieraus nicht abgeleitet werden zu können. Der klare therapeutische Nutzen ist seit Jahrzehnten unverändert und konnte im Wesentlichen in allen Arbeiten reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vergleichsstudien, die für den Wirksamkeitsnachweis der neueren Substanzen gefordert wurden und in

denen Lithium als aktiver Komparator eingesetzt wurde. Seit dem Beginn dieser Untersuchungen mit der Divalproex – Studie Anfang der 90er Jahre konnten hinsichtlich Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil keine wesentlichen Vorteile der neuen Substanzen gezeigt werden. Es sei an dieser Stelle nochmals auf die - im Vergleich zu Lithium - fehlenden Erfahrungen in der „echten“ Langzeitbehandlung bipolarer Patienten hingewiesen. Für Lithium gibt es klare Hinweise für eine zunehmende stabilisierende Wirkung über lange Behandlungszeiträume, unter diesem Aspekt sollten klinische Entscheidungen getroffen werden. Abgesehen von einer robusten Beurteilbarkeit der eigentlichen, phasenprophylaktischen Wirksamkeit durch Studien, die „nur“ zwischen 12 und 18 Monaten andauern hat sich die Annahme, Erkenntnisse aus der Schizophrenie- und Epilepsieforschung ließen sich einfach übertragen, bereits mehrfach als falsch erwiesen. Den erhöhten Anforderungen an Patient und Behandler steht somit eine hohe Sicherheit in der Anwendung gegenüber. Eine weitere interessante Entwicklung hinsichtlich einer möglichen neuroprotektiven Wirkung von Lithium zeichnet sich seit längerem ab, ein Aspekt der hier nicht behandelt wurde. Hier gibt es seit 2003 zahlreiche Befunde aus dem Bereich der Grundlagenforschung, die möglicherweise ein noch breiteres Indikationsspektrum für Lithium zeigen werden.

## Literatur

- [1] Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B., et al.: Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. *Journal of Affective Disorders* 33, 67-75 (1995)
- [2] Baldessarini RJ, Tondo L, et al.: Is Lithium Still Worth Using? An Update of Selected Recent Research. *Harvard Rev Psychiatry* 10, 59-75 (2002)
- [3] Baldessarini RJ, Tondo L.: Does Lithium still work – Evidence of Stable

- Responses Over Three Decades. *Arch Gen Psychiatry* 57, 187-190 (2000)
- [4] Baldessarini RJ, Tondo L, et al.: Lithium Treatment and Suicide Risk in Major Affective Disorders: Update and New Findings. *J Clin Psychiatry* 64(suppl 5),44-52 (2003)
- [5] Baldessarini RJ, Tondo L., et al.: Effects of Lithium Treatment and Its Discontinuation on Suicidal Behavior in Bipolar Manic-Depressive Disorders. *J Clin Psychiatry* 60(suppl 2), 77-84 (1999)
- [6] Baldessarini RJ, Tondo L, et al.: Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disorders* 1,17-24 (1999)
- [7] Bauer MS, Mitchner L.: What is a „mood stabilizer“? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 161(1),3-18 (2004)
- [8] Berghöfer A., Müller-Oerlinghausen B.: Is there a loss of efficacy of Lithium in patients treated for over 20 years? *Neuropsychobiology* 42 (suppl.1), 46-49 (2000)
- [9] Berk M., Ichim L., et al.: Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *International Clin. Psychopharmacology* 14, 339-43 (1999)
- [10] Bowden CL, Brugger AM, et al.: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 271, 918-924 (1994)
- [11] Bowden CL, Calabrese JR, et al.: 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)
- [12] Bowden CL, Calabrese JR, et al.: A Randomized, Placebo-Controlled 12-Month Trial of Divalproex and Lithium in Treatment of Outpatients With Bipolar I Disorder; *Arch Gen Psychiatry* 57,481-489 (2000)
- [13] Bowden CL, Grunze H., et al.: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Quetiapine or Lithium as Monotherapy for Mania in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 66,111-121 (2005)
- [14] Bschor T, Lewitzka U.: Lithium augmentation in treatment resistant depression: clinical evidence, serotonergic and endocrine mechanisms. *Pharmacopsychiatry* 36 (Suppl 3), 230-234 (2003)
- [15] Calabrese JR, Bowden CL, et al.: 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)

- [16] Calabrese JR, Shelton MD, et al.: A 20-month, double-blind, maintenance trial of Lithium versus Divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162, 2152-2161 (2005)
- [17] Carney SM, Goodwin GM.: Lithium – a continuing story in the treatment of bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand (Suppl. 426)*, 7-12 (2005)
- [18] Cipriani A, Pretty H., et al.: Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 162, 1805-1819 (2005)
- [19] Compton MT., Nemeroff CB.: The Treatment of Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry* 61(suppl 9), 57-67 (2000)
- [20] Dawber R, Mortimer P: Hair loss during lithium treatment. *Br J Dermatol* 107, 124-125 (1982)
- [21] Deandrea D, Walker N, et al.: Dermatological reactions to Lithium: a critical review of the literature; *J Clin Psychopharmacol* 2, 199-204 (1982)
- [22] Dilling H., Mombour W., et al.: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Hans Huber, Bern 2005
- [23] Burgess S, Geddes JR, et al.: Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Review). *The Cochrane Library, The Chocrane collaboration Vol. 3*, no page (2005)
- [24] Goodwin FK.: Rationale for Long-Term Treatment of Bipolar Disorder and Evidence for Long-Term Lithium Treatment; *J Clin Psychiatry* 63 (suppl 10), 5-12 (2002)
- [25] Goodwin FK, Fireman B. et al.: Suicide Risk in Bipolar Disorder During Treatment With Lithium or Divalproex. *JAMA* 11, 1467-1473 (2003)
- [26] GoodwinFK, JamisonKR.: Manic-Depressive Illness. Oxford University press, New York 1990
- [27] Greil W, Kleindienst N, et al.: Differential Response to Lithium and Carbamazepine in the Prophylaxis of Bipolar Disorder. *JclinPsychopharmacol* 18, 455-460 (1998)
- [28] Grunze H., Walden J., et al.: Psychopharmakotherapie bipolarer affektiver Erkrankungen. *Nervenarzt* 73, 4-19 (2002)
- [29] Hartong EGTHM, Moleman P, et al.: Prophylactic Efficacy of Lithium Versus Carbamazepine in Treatment-Naive Bipolar Patients. *J Clin Psychiatry* 64, 144-151 (2003)
- [30] Kasper S. et al.: Bipolare Störungen – Medikamentöse Therapie; Konsensus-Statement 2003, Sonderausgabe *Clinicum Psy* (2003)
- [31] Kasper S., Kapfhammer H-P., et al.: Suizidalität; Konsensus-Statement 2005, Sonderausgabe *Clinicum Psy* (2005)
- [32] Kleindienst N., Severus WE., et al.: Is polarity of recurrence related to serum lithium level in patients with bipolar disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255, 72-74 (2005)
- [33] Klier CM, Lanczik MH: Die Behandlung von schwangeren und gebärfähigen Frauen mit Psychopharmaka – Nutzen und Risiko. *Psychiatrie&Psychotherapie* 1, 17-24 (2005)
- [34] Ketter T, ed.: *Advances in Treatment of Bipolar Disorder*. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA 2005
- [35] Lauterbach E., Ahrens B., et al.: Suicide Prevention by Lithium (SUPLI) – challenges of a multi-center prospective study. *Archives of Suicide Research* 9, 27-34 (2005)
- [36] Macritchie KA, Geddes JR, et al.: Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *The Chocrane Database of Systematic Reviews Issue 3*, no page (2005)
- [37] Manji HK, Gottesmann II, et al.: Signal Transduction and Genes-to-Behaviors Pathways in Psychiatric Diseases. *Perspective*, 1-7 (2003)
- [38] Mehta A., Calabrese JR.: Rapid Cycling Bipolar Disorder: Update on Phenomenology and Treatment. *Medscape Psychiatry and Mental Health* 8(2) (2005)
- [39] Montgomery SA., Schatzberg AF., et al.: Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 59, 39-56 (2000)
- [40] Müller-Oerlinghausen B.: 10 Jahre Lithium-Katamnese. *Nervenarzt* 48, 483-93 (1977)
- [41] Müller-Oerlinghausen B., Wolf T., et al.: Mortality during initial and during later lithium treatment. *Acta Psychiatr. Scand* 90, 295-97 (1994)
- [42] Müller-Oerlinghausen B., Berghöfer A., Bauer M.: Bipolar disorder. *The Lancet* 359, 241-247 (2002)
- [43] Muzina DJ, Calabrese JR.: Maintenance therapies in bipolar disorder: focus on randomized controlled trials; *Aust NZJ Psychiatry* 39, 652-661 (2005)
- [44] Newport JD, Viguera AC, et al.: Lithium placental passage an obstetrical outcome: Implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 162, 2162-2170 (2005)
- [45] Pachet A.K., Wisniewski A.: The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 170, 225-234 (2003)
- [46] Ramsey TA, Cox M: Lithium and the Kidney: a review. *AmJPsychiatry* 139, 443-449 (1982)
- [47] Sachs GS: Unmet Clinical Needs in Bipolar Disorder. *J Clin Psychopharmacology* 23, 2-8 (2003)
- [48] Sachs GS, Chengappa KNR, et al.: Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *Bipolar Disorders* 6, 213-223 (2004)
- [49] Sachs GS, Grossmann F, et al.: Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a doubleblind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 159, 1146-1154 (2002)
- [50] Saß H., Wittchen H-U., et al.: Diagnostische Kriterien DSM-IV. Hogrefe, Göttingen 1998.
- [51] Schou M, Baastrup PC, et al.: Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Br J Psychiatry* 116, 615-619 (1970)
- [52] Segal J, Berk M: Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 21(3), 176-80 (1998)
- [53] Simhandl C, Denk E and Thau K: The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Aff Dis* 28, 221-231 (1993)
- [54] Solomon DA, Ryan CE, et al.: 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)
- [55] Sproule B.: Lithium in Bipolar Disorder – Can Drug Concentration Predict Therapeutic Effect? *Clin Pharmacokinetics* 41, 639-660 (2002)
- [56] Stoll AL, Locke CA, et al.: Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: A Case Series. *J Clin Psychiatry* 57, 356-359 (1996)
- [57] Suppes T., Dennehy EB., et al.: The Texas Implementation of Medication Algorithms: Update to the Algorithms for Treatment of Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry* 66, 870-886 (2005)
- [58] Thau K., Mezaros K., Simhandl Ch.: Three Cases of Severe Mania Successfully Treated with High-Dosage Lithium-Carbonate. *Pharmacopsychiat.* 24, 85-88 (1991)
- [59] Tohen M, Chengappa KN, et al.: Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 59, 62-69 (2002)

- [60] Tohen M., Chengappa KN, et al.: Relapse Prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabilizer v. mood stabiliser alone. *British Journal of Psychiatry* 184, 337-345 (2004)
- [61] Tohen M, Greil W, et al.: Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 162, 1281-1290 (2005)
- [62] Viguera AC., Cohen LS., et al.: Reproductive Decisions by Women With Bipolar Disorder After Prepregnancy Psychiatric Consultation; *Am J Psychiatry* 159, 2102-2104 (2002)
- [63] Viguera AC, Nonacs R, et al.: Risk of Recurrence of Bipolar Disorder in Pregnant and Nonpregnant Women After Discontinuing Lithium Maintenance. *Am J Psychiatry* 157, 179-184 (2000)
- [64] Warner JP.: Evidence-based psychopharmacology 3. Assessing evidence of harm: what are the teratogenic effects of lithium carbonate? *Journal of Psychopharmacology* 14, 77-80 (2000)
- [65] Wolff J.: Lithium interactions with thyroid gland. In: Cooper TB, Gershon S, et al.: *Lithium: Controversies and Unresolved Issues*. Excerpta Medica, Princeton 1979
- [66] Yatham LN, Paulsson B, et al.: Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 24, 599-606 (2004)
- [67] Baethge C, Simhandl C.: Lithium in schizoaffective disorder and schizophrenia. In: *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide*. Bauer M, Graf P, Müller-Oerlinghausen B, Taylor & Francis Verlag, 2006
- [68] Viguera AC, Newport DJ et al.: Lithium in Breast Milk and Nursing Infants. *Clinical Implications Am. J. Psychiatry* 164: 342-345 (2007)

Ao. Univ.-Prof. Primarius  
Dr. Christian Simhandl  
Aö Krankenhaus Neunkirchen  
psychiatrie@khneunkirchen.at  
www.simhandl.at

# Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression obsolet?

## Teil II: Harte Fakten oder Artefakte?

Armand Hausmann<sup>1, 2</sup>, Christine Hörtnagl<sup>1, 2</sup>, Michaela Walpöth<sup>1</sup>,  
Martin Fuchs<sup>1</sup> und Andreas Conca<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Universität Innsbruck

<sup>2</sup> Tagesklinik für Affektive Erkrankungen der Univ.-Klinik für Psychiatrie Innsbruck

<sup>3</sup> Landeskrankenhaus Rankweil, Abt. für Psychiatrie I, Rankweil

### Schlüsselwörter:

Antidepressiva – Bipolare Störung – Kipp-  
phänomene – Rapid Cycling – Therapi-  
empfehlungen – Akutbehandlung –  
Erhaltungstherapie

### Keywords:

antidepressants – bipolar disorder – thera-  
py-guidelines – acute treatment – mainte-  
nance treatment – switch rates – rapid  
cycling

### Sind Antidepressiva in der Behand- lung der bipolaren Depression obsolet? Teil II: Harte Fakten oder Artefakte?

Nachdem in Teil I über die Epidemiologie und Bedeutung depressiver Symptome im Rahmen der Bipolaren Erkrankung berichtet wurde, widmen sich die Autoren den bestehenden Vor- und Nachteilen von Antidepressiva (AD) in der Therapie der bipolaren Depression. Hierzu erarbeiteten sie eine Literatur-Übersicht, welche mittels PubMed und Mesh-Database unter den Stichworten Bipolare Störung, AD und Depression erstellt wurde. Zusätzlich wurde aus aktuellen Handbüchern, sowie durch Querreferenzierung ergänzt.

Im Gegensatz zu den weltweit eher einheitlichen Standards in der Behandlung der bipolaren Manie werden die Behandlungsstrategien in der bipolaren Depression (BPD) kontroversiell diskutiert. Dies betrifft vor allem auf die Verschreibung von AD in der Akuttherapie als auch in der Erhaltungstherapie zu. Während europäische Richtlinien in der Therapie mittels AD gewährend sind, lehnen US-amerikanische Guidelines diese ab, es sei denn es handle sich um eine akute schwere BPD. AD können den Verlauf der bipolaren Störung destabilisieren, indem sie Kippphänomene in die (Hypo)-Manie induzieren, oder eine Frequenzsteigerung der Episoden bis zum Rapid Cycling bedingen.

Trotzdem erhalten Patienten in den meisten Ländern der Welt in denen pharmakologische Behandlungen erhältlich sind, AD, mit und ohne Stimmungsstabilisatoren (SST), sowohl in der Akut- als auch in der Erhaltungstherapie. Allzu oft sind AD notwendig, um eine adäquate antidepressive Wirkung zu erzielen. Substanzen wie Trizyklika und dual wirksame AD, welche eher mit manieassoziierten Nebenwirkungen behaftet sind, sollen vermieden werden um Substanzen wie den SSRI und Bupropion den Vorzug zu geben. Switchraten von SSRI scheinen sich zwar auf Placebo-Level zu bewegen. Zusätzlich sollen aber zur „Sicherheit“ Antimanika hinzu verschrieben werden. Rapid Cycling (RC)-Verläufe, sowie gemischte Episoden, scheinen beson-

ders häufig mit AD assoziierten Kippphänomenen vergesellschaftet zu sein. AD sollten hier vermieden werden. Der Bipolar-II Subtypus scheint mit weniger AD-induzierten Switch-Phänomenen assoziiert zu sein und zwar unabhängig von der verwendeten Substanzklasse. Nach Durchsicht der Literatur müssen die Autoren feststellen, dass aufgrund fehlender oder nicht valider Literatur, die Kontroverse, auf eine „ist das Glas halb-voll oder halb leer“ Diskussion hinausläuft. Ein völliges Fehlen an Literatur betrifft die Erhaltungstherapie, sowie die Behandlung von Bipolar II-Verläufen. Insbesondere aber haben patientenspezifische Faktoren (Komorbiditäten, genetische Faktoren, psychotische Symptome, früher Beginn etc.) einen Einfluss auf AD induzierte Nebenwirkungen, so dass auf die Wichtigkeit einer ausführlichen und gezielten Anamnese hingewiesen werden muss. Die Autoren präsentieren die aktuellen Therapie-Richtlinien in der Behandlung der bipolaren Depression sämtlicher Experten Empfehlungen.

### Are there Substantial Reasons for Contraindicating Antidepressants in Bipolar Disorder?

#### Part II: Facts or Artefacts?

After having dedicated the first part of this article to the prevalence and impact of depressive symptoms in the context of bipolar disorders, the authors

now delineate advantages and disadvantages of antidepressants in bipolar depression. A literature search was performed using PubMed, and Mesh Database using the keywords, bipolar disorder, antidepressants and depression. Additional information was gained by cross-referencing from papers found in the data base. Data from controlled studies as well as supplementary information from review articles and psychiatric manuals pertinent to the topic were used. In contrast to the worldwide uniformly used guidelines in the treatment of mania, there is a controversial discussion, on the use of antidepressants in bipolar disorder.

Whereas European guidelines exert a more allowing attitude towards the use of antidepressants, currently published US-guidelines do explicitly not recommend antidepressants in the treatment of bipolar depression, unless depression is severe. In fact, antidepressants are yielded to destabilize the disease by triggering switches into mania and to increase cycle acceleration. Despite that, antidepressants, in addition to, or without mood-stabilizers, are broadly used in clinical practice in acute or maintenance therapy. Literature of the use antidepressants as first line treatment in bipolar depression is too sparse to favour or to refute such a therapy. In order to prevent from affective side effects, antidepressant substances like tricyclics should be avoided. Instead substances like SSRI or bupropion with less affective side effects should be used. If antimanics are added, SSRI or bupropion seem to exert switch rates on placebo level. Specific subtypes of bipolar disorder, such as mixed episodes, rapid cycling courses, seem to be extensively associated to antidepressants induced switch phenomena. Antidepressants should be avoided in this sample of patients. Bipolar-II-subtyp seems to be associated with low switch-rates, independent from the used substance class. Patient-specific features, such as comorbidities, a history of mania, early beginning, psychotic features, a positive genetic load) seem to negatively influence the onset of antidepressant indu-

ced affective side-effects. An extended assessment of the individual medical history is therefore warranted. Literature on the use of antidepressants in maintenance is virtually absent. The authors present current literature and guidelines of recent treatment recommendations in bipolar depression.

## Präambel

Il est bien plus important pour l'intérêt de l'humanité de rechercher si, dans l'état actuel des sciences physiques, on peut approcher d'autant plus de la vérité en médecine, qu'ont y fait une heureuse application de leurs principes et de leur marche, qu'on s'est formé un goût plus sûr par une étude profonde de la médecine ancienne et moderne, et qu'on s'est borné pendant une longue suite d'années à une observation assidue et à une histoire sévère du cours et des phénomènes des maladies.

Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou de la manie.  
Paris 1800 Philippe Pinel (1745-1826)

Im ersten Teil dieser Arbeit [62] gingen wir auf die Prävalenz, sowie die Bedeutung depressiver Symptome im Rahmen der bipolaren Erkrankung (BPE) ein. In diesem Teil sollen die Vor- und Nachteile des Einsatzes von AD (AD) in der BPE erörtert werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass depressive Symptome in der BP II Störung (BP-II) das Krankheitsbild bestimmen, und in der Bipolar I Störung (BP-I) depressive aber auch subsyndromal-depressive Symptome frequenter als manische Symptome sind [71, 72, 104]. Eine Studie aus dem STEP-BD Programm untersuchte prospektiv 1469 akut erkrankte bipolare Patienten (depressiv, hypomanisch, manisch, gemischt). Von denen in die Studie eingeschlossenen erreichten 58,4 % (n = 858) eine Genesung gemessen am Affective Disorder Evaluation-Frage-

bogen [113]. Im Zweijahres-Follow-up hatten 48,5 % (n = 416) dieser Patienten einen Rückfall durchlebt, wobei mehr als doppelt so viele (34,7 % (n = 298) depressive Episoden entwickelt hatten [102]. Auch korrelieren die psychosozialen Beeinträchtigungen mit dem Schweregrad der Depression [73]. Die klinische Bedeutung, daß AD sowohl Kipp-Phänomene in die Manie, als auch eine Akzeleration der Episoden bis hin zum rapid cycling und zu gemischten Episoden bewirken können, also insgesamt den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussen, wird unterschiedlich beurteilt. Jedenfalls gilt es diese Phänomene zu verhindern, da jede neue depressive Episode, die Wahrscheinlichkeit eines neuen manischen Rezidivs erhöht [15] und mit jeder neuen Episode, unabhängig der Auslenkung, die Zeit bis zum nächsten Rückfall sich verkürzt [76].

Während US-amerikanische Richtlinien [111,6,120] (Tabellen: F; E; H) respektiv die amerikanisch dominierten internationalen Richtlinien [27] (Tabelle: B) in der Akuttherapie der leichten bis mittelgradigen bipolaren Depression (BPD) als Therapie der ersten Wahl Lamotrigin nicht aber AD vorschlagen, wird dies bei den europäischen [56, 58] (Tabellen E; D) und kanadischen Richtlinien [133] differenzierter gesehen (Tabelle: G). Britische Richtlinien [96] (Tabelle: A) empfehlen Lamotrigin als firstline Behandlung in der BP-I-Depression routinemäßig nicht. Weltweit werden AD allerdings mit oder ohne Stimmungsstabilisatoren (SST) in der Therapie der BPD eingesetzt. Blanco et al. [25] untersuchten Daten des „National Ambulatory Medical Care Survey“ in den USA und fanden dass in den Jahren 1996 bis 1999, 23,4 % aller Patienten mit BPE (n = 272) AD als Monotherapie und 22,6 % AD in Kombination mit SST erhielten. Andererseits werden von manchen Guidelines [111], (Tabelle: B) das möglichst rasche Ausschleichen, befürwortet, sollte die AD-Gabe unvermeidlich gewesen sein. Am Meeting der APA in Toronto 2006 meinte Ghaemi, dass eine AD-Gabe in der BPD nicht 2 Monate überdauern sollte.

Für Gitlin [49] sehen die Argumente gegen die Verwendung von AD folgendermassen aus.

- Stimmungsstabilisatoren sind besser oder gleich gut antidepressiv wirksam wie AD.
- Stimmungsstabilisatoren, sind besser wirksam in der Prophylaxe.
- AD induzieren Manien und Hypomanien, sowie eine Frequenzsteigerung der Episoden.
- AD konnten im Gegensatz zu Lithium nicht die Suizidraten senken.

Die andere Sichtweise, mit eher praxisrelevanten Zügen, sieht in einem vorzeitigen Absetzen der antidepressiven Medikation ein erhebliches Risiko eines depressiven Rückfalls. Von vielen wird dieses Risiko im Vergleich zu einer potentiellen Zyklusakzeleration, oder eines Switchrisikos höher bewertet [4]. Da Patienten mit einer BPE öfters an depressiven Symptomen leiden als an manischen oder hypomanischen, und da im Vergleich zur unipolaren Depression (UPD) die BPD öfter einen chronischen Charakter aufweist und mit hohen Suizidraten vergesellschaftet ist, wurden die Herangehensweisen der amerikanischen Guidelines, nämlich AD als Medikamente der ersten Wahl in der Behandlung der BPD explizit nicht zu empfehlen, von manchen europäischen Autoren hinterfragt [94,59].

Diesen kontrapunktischen Standpunkt kann man folgendermaßen zusammenfassen.

- AD sind besser antidepressiv wirksam als andere Therapeutika
- AD insbesondere in Kombination mit einem SST induzieren kaum Kipp- und RC-Phänomene
- Das Ausschleichen des AD soll erst nach vollständiger Remission erfolgen, da Restsymptomatiken die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs erhöhen.
- AD können genauso wie in der UPD durch adäquate antidepressive Therapie Suizide verhindern.

Kann es sein, dass SST, oder die neuerdings in Erprobung stehenden

Antipsychotika der 2. Generation (neuere Antipsychotika: NAP), eine vergleichbar gute antidepressive Wirksamkeit zeigen, wie AD, und deswegen sich als Alternative anbieten? Wägen die Nebenwirkungen die eventuell zu erwartende Wirkung der AD auf? Sind die Nebenwirkungen der AD substanzbedingt oder sind individuelle patientenspezifische Faktoren hierfür anzuschuldigen? Sollten AD so wie in der UPD auch in der Phasenprophylaxe der BPE verwendet werden? Wenn ja, sind SST oder NAP etwa bessere Phasenprophylaktika als AD?

Durch diese differenzierte Fragestellungen versuchen wir im folgenden Artikel das komplexe Problemfeld zu beleuchten. Hierzu erarbeiteten wir eine Literatur-Übersicht, welche wir mittels PubMed und Mesh-Database im Internet unter den Stichworten Bipolare Störung, AD und Depression erstellten. Zusätzlich wurde die Analyse aus aktuellen Handbüchern, sowie durch Querreferenzierung ergänzt.

### **Sprechen die affektiven Nebenwirkungen der AD gegen deren Anwendung in der BPD?**

Unter affektiven Nebenwirkungen der AD werden in diesem Artikel akute und Langzeitnebenwirkungen subsumiert. Darunter werden sowohl Kippphänomene von der Depression in die Manie, als auch destabilisierende Wirkungen in Richtung Akzeleration der Episoden verstanden.

Die Annahme, dass AD die Erkrankung akut, durch Induktion einer Manie oder einer Hypomanie destabilisieren können, beruht hauptsächlich auf älterer Literatur, in denen Trizyklika in der Behandlung der BPD untersucht wurden [129, 130]. Nur wenige neuere Studien haben Trizyklika untersucht [97, 110]. Noch spärlicher ist die Literatur zu AD der zweiten Generation.

Bauer et al. [20] zeigten in einer naturalistischen prospektiven Studie über 3 Monate, bei der die Patienten

mittels der Chrono-Record-Lifechart Methode evaluiert wurden [18], dass Patienten (n = 80) mit einer BPE welche AD (89 % in Kombination mit STT) im Vergleich zu Patienten welche keine AD erhielten, keine signifikanten Kippraten über 3 Monate in die Manie aufwiesen und zwar unabhängig vom bipolaren Typus. Bottlender et al. [26] konnten in einer retrospektiven Analyse zeigen, dass unter einer Kombination von AD und Antiepileptika (n = 158) (inkl. Lithium) Switchphänomene in weniger als 4 % (n = 39) zu beobachten sind. Auch scheint die Kombination aus Fluoxetin mit Olanzapin kein Switchrisiko zu induzieren [11].

Bezüglich der Frage des AD induzierten Switch Risikos kommt die Metaanalyse von Gjisman [48] zum Schluss, dass SSRI im Vergleich zu Trizyklika, kein solches Risiko beeinhalteten.

Fragen zu einer AD bedingten Zyklusakzeleration werden im unten angeführten Kapitel RC-Patienten besprochen.

### **Sind Risiko-Faktoren zur Induktion von Switch-Phänomenen abhängig von der verwendeten antidepressiven Substanzklasse?**

Diese Frage ist mit ja zu beantworten. Das hohe Switch-Risiko von Heterozyklika konnte durch eine Metaanalyse bestätigt werden [101]. Diese wiesen im Vergleich zu SSRI ein Switch-Risiko 11,2 % versus 3,7 % auf.

Diese Metaanalyse wirft verschiedene Fragen methodologischer Natur auf. Sie stellt das klassische Beispiel eines Selektionsbias dar, da in diese Metaanalyse nur Studien aufgenommen wurden, welche Kippphänomene als unerwünschte Ereignisse dokumentierten. So könnten Studien überrepräsentiert sein, in welchen überproportional häufig Switchphänomene auftraten. Wenige Studien haben das relative Switch Risiko in die Hypomanie oder die Manie mit der verwendeten Klasse

von AD der zweiten Generation in der BPD untersucht. In einer zehn Wochen dauernden Studie, in welcher 184 Patienten zu entweder Bupropion, Sertralin oder Venlafaxin zu vorbestehender SST Basismedikation randomisiert wurden (Stratifizierung für Rapid Cycling), konnten gezeigt werden, dass alle drei AD eine ähnliche Responserate (49-53 %) und Remissionsrate (34-41%) aufwiesen. In der Venlafaxin Gruppe konnte ein signifikant erhöhtes Switch Risiko, im Vergleich zu den mit Bupropion oder Sertralin behandelten Patienten, dokumentiert werden [106]. Eine weitere zehn Wochen randomisierte Akutstudie (N = 159) mit einer einjährigen offenen Erhaltungstherapie (N = 87), in welcher Bupropion mit Sertralin oder Venlafaxin als Zugabe zu einer bestehenden SST Medikation untersucht wurde, fanden die Autoren eine dreifach höheres Risiko zur Induktion einer Manie zu ungunsten von Venlafaxin im Vergleich zu Bupropion und Sertralin sowohl in der Akut- wie auch in der Erhaltungstherapie [82].

Eine offene, prospektive, naturalistische Studie über einen Zeitraum von acht Wochen, bei welcher im Rahmen von 69 Patienten 113 antidepressive Therapiezyklen untersucht wurden, kam zum Schluß, dass zwischen SSRI und Bupropion bezüglich Switchraten und Zyklusakzeleration kein Unterschied besteht [69]. Es suggerieren die meisten Studien, dass Bupropion in der Behandlung von bipolaren Patienten bezüglich Switschraten und Zyklusakzeleration besonders sicher ist, wobei die meisten Studien offener Natur sind und über das Niveau von Fallserien nicht hinauskommen [63, 89, 124, 132]. Die einzige kontrollierte Studie [110] fand, dass Bupropion mit weniger hoher Wahrscheinlichkeit als Desipramin, Kippphänomene induziert. In der UPD scheinen SSRI und Bupropion eine gleiche Wirksamkeit zu besitzen [74, 110]. Bupropion hat nun die europäische Zulassung in der Therapie der Depression und wird wahrscheinlich in der 2. Hälfte Jahr 2007 am österreichischen Markt unter dem Namen Wellbu-

trin erhältlich sein. Auch scheint Moclobemid, ein reversibler Monoaminoxidase Hemmer, eine wenig ausgeprägte Rate an Kippphänomenen zu bedingen [117].

### **Gibt es krankheitsimmanente verlaufspezifische Faktoren welche eine differenzierte AD-Gabe beeinflussen?**

#### *BP-II- Subtyp*

Im Vergleich zur BP-I Erkrankung allerdings ist die wissenschaftliche Evidenz für AD induzierte Switches in die Manie bei BP-II gering. Im Rahmen der Validierung des Subtyps BP-II, welcher erstmals 1976 in der Literatur Erwähnung fand [36] wurde konstatiert, dass im Vergleich zu BP I der Verlauf bezüglich Polarität ein stabilerer ist, und mit dementsprechend wenigen Switches in die Manie vergesellschaftet ist [33]. Überdies wurden selten AD induzierte Switches gesehen [68]. In einer offenen Studie [77] fanden die Autoren im Vergleich zu unipolar depressiv Erkrankten eine höhere Switchrate für BP II Patienten wenn diese mit Imipramin Monotherapie (150-300 mg/Tag) therapiert wurden. Allerdings waren diese AD induzierten Stimmung-Switches meistens leichter Natur und destabilisierten den Verlauf nicht nachhaltig. Diese frühen Ergebnisse konnten in einer rezenten Studie bestätigt werden [5]. Die Autoren verglichen die Switch-Raten bei BP-I (n = 134), BP-II (n = 48) und NOS BP-Patienten (n = 2) nach Gabe von AD der zweiten Generation in Kombination mit einem SST über 10 Wochen. Sie fanden, dass die Switch-Raten bei den BP II- im Vergleich zu den BP-I-Patienten signifikant geringer waren. Sie schlossen daraus auf eine geringere Vulnerabilität von BP-II im Vergleich zu BP-I.

Die Metaanalyse von Peet [101] erbrachte die Erkenntnis, dass Switch-Raten in die Manie nach SSRI bei Patienten mit BP-II Erkrankung sub-

stantiell niedriger sind als jene von TZA bei BP-I Patienten. Diese wurden mit < 5 % beziffert, eine Größenordnung die sich in der Literatur bestätigen läßt. So wiesen in einer Vergleichstudie BP-II (n = 17) vs. UP (n = 31) Venlafaxin innerhalb von 6 Wochen Switch-Raten auf Placebo-Niveau auf [8]. Allerdings auch hier wieder eine nicht genügende Fallzahl um eine valide Aussage treffen zu können.

Wie sehen nun die Empfehlungen der verschiedenen Behandlungs Algorithmen bezüglich der AD-Therapie bei BP-II aus? Diese beruhen nicht auf kontrollierten klinischen Studien sondern drücken allesamt die Sorge aus AD in der BP II zu benutzen. Die APA Guidelines [6] sowie die kanadischen CANMAT Richtlinien [133] unterscheiden nicht zwischen BP-I und BP-II Depression. Die amerikanischen Experten-Richtlinien [111] bestehend aus einem Behandlungskonsens an dem 61 Experten mitarbeiteten favorisieren die Gabe eines AD (SSRI oder Bupropion) bei jenen depressiven Patienten, welche in ihrer Vorgeschichte nur minimale hypomane Symptome aufwiesen (i.e. BP-II Depression). Eine große Anzahl von BP-II Patienten respondieren nicht auf eine Therapie mit Lithium oder Valproat [75]. Darauf aufbauend hat das Harvard Psychopharmacology Algorithm Programm vorgeschlagen depressive BP-II Patienten, die nicht schon mit einem SST behandelt werden, eine SSRI Monotherapie zukommen zu lassen [34]. Aber auch dieser Algorithmus ist nur als Empfehlung zu werten und beruht nicht auf kontrollierten klinischen Studien. Die Nice Richtlinien [96] geben keine Empfehlungen zur Behandlung von BP-II ab.

Summa summarum scheint der BP-II- im Vergleich zum BP-I-Subtypus, unabhängig der verwendeten Substanzklasse, mit einer geringen Wahrscheinlichkeit von Kippphänomenen einherzugehen.

Patienten welche an einer spezifischen Form der Bipolaren Störung leiden wie beispielsweise RC-Patienten, Patienten mit gemischten Episoden oder subsyndromalen manischen

Symptomen im Rahmen einer Depression, könnten einem besonders hohen Risiko von Kippphänomen oder Frequenzsteigerung ausgesetzt sein. Im Folgenden werden diese Untergruppen besprochen.

### *RC-Patienten*

Vier oder mehr Episoden (depressiv, manisch oder gemischt) pro Jahr, werden als Rapid Cycling definiert. Da diese Form des Krankheitsverlaufs ist mit einer gewissen Therapieresistenz verbunden ist, besteht ein grosses Interesse Therapeutika zu identifizieren, welche einen solchen Verlauf induzieren könnten. Patienten mit Rapid Cycling (N = 206) unterschieden sich von den non-RC-Patienten (N = 333) durch folgende unabhängige Variablen. Eine Geschichte von physischen oder sexuellem Missbrauch, BP-I-Subtyp, der Anzahl der Episoden, egal welcher Auslenkung, ein anamnestisch erhebbarer RC-Verlauf, sowie eine anamnestisch erhebbarer Drogenmissbrauch. Die Prävalenz dieser Charakteristika vergrösserte sich progressiv mit der Zunahme der Episoden-Frequenz. Rapid-Cycling scheint eine verlaufsspezifische Dimension zu besitzen, welche kontinuierlich mit zunehmender Episodenfrequenz zunimmt [80]. Die RC-Formen scheinen insgesamt zuzunehmen [131]. Ob aber diese Frequenzsteigerung in einem direkten kausalen Zusammenhang mit der steigenden Gabe von AD in Zusammenhang zu setzen ist, bleibt unklar. In der schon oben zitierten, erstmalig durchgeführten prospektiven Studie wurden ambulante Patienten mit einer BP-I Störung (n = 419), einer BP-II Erkrankung (n = 104) oder einer nicht anderswärts diagnostizierten bipolaren Störung (n = 16) unterteilt in Patienten mit einem rapid- (n=206 / 38,2 %) und einem non-rapidcycling Verlauf (n = 333). Diese wurden in Folge über 1 Jahr lang prospektiv evaluiert. 187 Patienten in der RC-Gruppe und 268 in der non RC-Gruppe (p = 0,002) wiesen anamnestisch die Einnahme eines AD auf [80]. Dieselben Autoren [79] unter-

suchten in einer Metaanalyse 20 Studien, wobei bei 16,3 % von 2054 Patienten ein Rapidcycling-Verlauf identifiziert werden konnte. Sie zeigten dass AD in 46 % der RC-Patienten in ihrer Vorgeschichte Gaben von AD aufwiesen. Die Autoren konzedierten allerdings dass ein kausaler Zusammenhang nicht hergestellt werden kann, da systematische Daten fehlen. Nicht evidenzbasierte Empfehlungen sprechen von deutlich gebesserem RC-Verlauf nach Absetzen des Antidepressivums [57].

### *Patienten mit subsyndromalen Symptomen*

Ein weiterer Punkt dem Beachtung geschenkt werden soll betrifft die Definition Depression. Während einige Studien rein depressive ambulante Patienten untersuchten [29,125] fokussierten andere Studien auf depressive Symptome unabhängig der spezifischen Polarität [41]. Aber es gibt kaum Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von AD bei subklinischen depressiven Symptomen untersucht hätten, obschon diese als vielfach auftretend im longitudinalen Verlauf der Erkrankung beschrieben wurden [3].

So beobachteten Bauer und Kollegen [19] dass über 2/3 aktuell depressiver bipolarer Patienten auch, subsyndromal manische/hypomanische Symptome aufwiesen. Daten von derzeit eingeschlossenen 1000 Patienten aus dem NIMH STEP-BD Programm suggerieren, eine potentielle Gefährdung zum Switch bei akut bipolar depressiven Patienten, welche zusätzlich subsyndromale oder syndromale manische Symptome aufweisen [53]. Viceversa könnten bei bis zu 57 % der Patienten mit Hypomanie bei BPE eine gemischte Hypomanie vorkommen, wie Suppes und Mitarbeiter feststellten [121]. Diese prospektiv durchgeführte, naturalistische Studie, versuchte die Frage zu klären ob gemischte Hypomanie eine geschlechtsspezifische Korrelation aufweist. 14.328 Visiten bei 908 Patienten wurden über 7 Jahre durchgeführt. Patienten mit BP-I Subtyp zeigten signi-

fikant häufiger hypomanische Symptome wie BP-II Patienten. Die Wahrscheinlichkeit parallel zu der Hypomanie auftretende depressive Symptome zu entwickeln, war bei Frauen signifikant grösser (P < .001). Das Vorkommen gemischter Symptome erhöhte sich mit der Schwere der Hypomanie um dann bei voll ausgeprägter Hypomanie oder Manie wieder abzunehmen.

### *Patienten mit gemischten Episoden*

Die Indikation zur Verschreibung von AD für eine gemischte bipolare Episode, wird in der Literatur kontroversiell diskutiert [58]. Allgemein wird angenommen, dass AD manische Symptome verstärken könnten, und dass eine antimanische Therapie mit Valproat, Lamotrigin oder Carbamazepin bei einem Teil der Patienten effektiver als Lithium ist. Empfohlen wird, dass Patienten mit gemischter Episode wie Patienten mit einer manischen Episode behandelt werden sollen [6, 56, 66, 96, 120]. Manche Studien unterstützen die Auffassung, dass neuere Antipsychotika in der Behandlung von gemischt bipolaren Störungen effektiv sein können. Am intensivsten wurde in diesem Zusammenhang Olanzapin untersucht [16].

Zusammenfassend kann man sagen, dass das relative Risiko für eine Stimmungsdestabilisation mit AD größer sein könnte bei

- BP-I Patienten mit vorangegangener AD-induzierter Manie,
- positiver Anamnese eines Rapid Cycling im letzten Jahr,
- aktueller Depression nach manischer Episode in den letzten zwei Monaten.

Im Vergleich zu BP-I ist das Risiko bei BP-II Patienten ohne Rapid Cycling und ohne manische Episode in den vorangegangenen zwei Monaten als geringer einzustufen. Auch scheinen Patienten mit subsyndromalen manischen oder hypomanen Symptomen ein höheres Switch-Risiko zu besitzen.

## Gibt es Patienten-spezifische Faktoren welche zum Switch beitragen?

Aus den Untersuchungen und klinischen Erfahrungen ergibt sich die Frage, ob nicht eine umschriebene Subpopulation an bipolaren Patienten signifikant dazu neigt, unter AD in die (Hypo-)Manie zu kippen? [39, 51]. Mehrere behandlungsspezifische Parameter, welche über die alleinige Tatsache des gewählten Antidepressivums hinausgehen, werden im Folgenden besprochen werden.

In einer Metaanalyse welche 12 Studien umfasst kamen die Autoren zum Schluss, dass AD-induzierte Manie bei circa 20-40 % aller bipolaren Patienten vorkommt und dies unabhängig von der einzelnen Substanz [52]. Patienten mit AD-induzierter Manie in der Vorgeschichte, mit einer positiven Familienanamnese für bipolare Störungen, sowie Patienten welche schon viele AD konsumiert haben, seien einem besonders hohen Risiko ausgesetzt.

Kippphänomene und Frequenzzunahme der Episoden scheinen in einem direkten Zusammenhang zu stehen [1]. Aber die Zugabe von AD soll nur bei prädisponierten Patienten zu einem Anstieg der Episodenfrequenz zu führen [17]. Alle Patienten welche durch eine antidepressive Medikation ein RC entwickelten wiesen in der Vorgeschichte passagere hochfrequente Episodenfolgen auf. Daher hat sich bei einer notwendigen AD Behandlung und vorliegendem RC eine „schützende“ zusätzliche Gabe von Phasenprophylaktika bewährt [94].

Unter den ersten 500 Patienten, welche im Rahmen des STEP-BD untersucht wurden [128], war die Wahrscheinlichkeit zum Switch von der Depression in die Manie, bei Patienten mit einer positiven Anamnese des AD induzierten Switches substantiell größer, als in der Vergleichsgruppe. In einer Serie von Kasuistiken von bipolaren Patienten (n = 11) welche eine durch Bupropion induzierte Manie oder Hypomanie aufwiesen [39] konnte gezeigt werden, dass die meisten dieser

Patienten in ihrer Geschichte mittels anderer AD induzierte Manie aufwiesen. Eine andere retrospektiv durchgeführte Analyse [51] eines größeren Samples fand dass 19 % (n = 21/53) bipolarer Patienten bei zwei oder mehreren Untersuchungen AD induzierte Manien / Hypomanien aufwiesen.

Andere Hinweise zur intraindividuellen Vulnerabilität in Hinsicht auf AD induzierter Manie kommen aus pharmakogenetischen Studien. Mundo et al. [95] identifizierte ein vierfach erhöhtes Risiko bei Patienten mit dem homozygoten/kurz Genotyp für das Serotonin-Transporter-Gen (5HTTLPR) im Vergleich zu Patienten mit der homozygoten/lang Varianten dieses Genlokus. Allerdings konnte diese Studie bei europäischen Patienten zweimal nicht repliziert werden [109, 115].

Auch scheint das zugrunde liegende Temperament ein Prädiktor zur Entwicklung AD-induzierter Kippphänomene zu sein. Hohe Hyperthymie-Scores auf der „Semistructured Affective Temperament Interview“ (n = 44) war assoziiert mit einem höheren Switch-Risiko (p = .008) [64].

Die Bipolare Erkrankung geht überzufällig häufig mit der psychiatrischen Komorbiditäten der Alkohol- und/oder Substanzabhängigkeit einher. [91]. Um herauszufinden ob Substanzabhängigkeit ein Prädiktor AD-induzierter Manie oder Hypomanie ist, wurden posthoc die Daten von 335 AD-Behandlungen bei 98 Patienten untersucht. In einer univariaten Analyse zeigte sich keine Korrelation. Allerdings konnte mittels einer multivariaten Datenanalyse, welche interferierende Faktoren berücksichtigte, eine signifikante Korrelation zwischen Substanzabhängigkeit und AD-induzierter Kippphänomene gezeigt werden (OR = 5.06, 95 % CI = 1.31 bis 19.64, p < .05). Andere statistisch signifikante Prädiktoren waren BP-II, weibliches Geschlecht, sowie Trizyklika [88].

Die Polarität der vorhergehenden Episode scheint einen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung zu haben [84]. Patienten welche nach einer euthymen Periode einen Rückfall in die

Depression erlitten respondierten deutlich besser auf eine Therapie als jene Patienten deren Depression auf eine manische Episode folgte. Ob dadurch die Unterschiede bzgl. das Switch-Risikos zwischen BP-I und BP-II erklärbar wären, bleibt aufgrund der diskordanten Resultate offen [88].

Da in Studien bei vermeintlich unipolar depressiven Patienten Prädiktoren, wie früher Beginn der Erkrankung, das Vorhandensein psychotischer Symptome, sowie eine positive Familienanamnese für Manie, sich als Prädiktoren eines Switch-Verhaltens herauskristallisierten, wurde die Korrelation dieser 3 Prädiktoren und die Präsenz manischer Episoden in einer grossen retrospektiven Untersuchung evaluiert. Hierzu wurden 1458 konsekutiv stationär aufgenommene Patienten interviewt. Bei 744 welche die Diagnose einer MDD erfüllten waren die Daten vollzählig. Eine Regressionsanalyse mit Manie als Outcome-Variablen und psychotische Symptome, pos Familienanamnese für Manie, Alter der Ersterkrankung als Prädiktor-Variablen, wurde durchgeführt. Es konnte eine Lebenszeit-Inzidenz von 27 % für Manie erhoben werden. Jeder der drei Prädiktoren war signifikant positiv korreliert mit dem Bericht manischer Episoden in der Vergangenheit wobei sich psychotische Symptome als der stärkste Prädiktor erwiesen (p < .0001 für alle drei Indikatoren). Die Manie-Raten erhöhten sich parallel zur Anzahl der Indikatoren. War kein Indikator zu erheben betrug die Prävalenz von Manie 15 %. Beim Vorhandensein von 2 Indikatoren betrug die Prävalenz von Manie 49 %, bei 3 Indikatoren 67 %. Die Autoren schlussfolgerten, dass Patienten mit einem oder mehrerer dieser Indikatoren näher auf das Vorhandensein einer BPE untersucht werden sollten. [99].

## Wie lange sollen AD in der Akutphase verabreicht werden?

Um diese Frage beantworten zu können ist es wichtig sich über den krankheitsimmanenten Verlauf der Erkrankung vor Augen zu halten.

Nach heutigem Wissensstand erstreckt sich der spontane Verlauf einer unipolar-depressiven Episode über 9 Monate [78]. Eine bipolar depressive Episode ist mit einer Dauer von 2-3 Monaten deutlich kürzer [40]. Das Risiko eine neuerliche Episode zu entwickeln blieb in einem über 40 Jahre sich erstreckendem Beobachtungszeitraum mit 0,4 Episoden pro Jahr über den Verlauf der Erkrankung konstant. Diese Resultate suggerieren dass das Rezidiv-Risiko in keinem Abschnitt der Erkrankung gleich null zu setzen ist, und dementsprechend kein sicheres Absetzen der Medikation in irgendeinem Abschnitt der Erkrankung in Erwägung zu ziehen ist. Im Vergleich zur BPE betrug die Jahresinzidenz bei UPD 0,2 Episoden [14].

Der amerikanischen Expertenkonsensus [111] (Tabelle F), sowie der APA-Guidelines [6] (Tabelle E), aber auch die britischen Guidelines [56] (Tabelle D) fordern dass, bei Unabwendbarkeit eines AD, dieses möglichst rasch, über 2 bis maximal 6 Monate, ausgeschlichen werden sollte. Die kanadischen CANMAT Richtlinien empfehlen ein Ausschleichen über 6-12 Wochen [133] (Tabelle: G). Diese Empfehlungen stehen unter der Annahme, dass die längerfristige Gabe des AD eine Destabilisierung der Erkrankung bedingt und es zu vermehrten switch-Phänomenen kommt.

Joffe und Mitarbeiter [70] untersuchten in einer offenen naturalistischen Einjahres-Studie das Rückfallrisiko in die Manie oder Depression bei bipolaren Patienten (n = 59) welche auf AD respondierrten. Die Patienten wurden entsprechender Guidelines behandelt. Patienten, welche länger als ein halbes Jahr AD erhalten hatten, hatten nach 1 Jahr weniger oft ein depressives

Rezidiv erlitten (54 %) als jene Patienten (90 %), bei denen das AD bis zu 6 Monaten oder weniger lang administriert wurde. 66,1 % aller Patienten hatten einen Rückfall innerhalb des Jahres. Fast die Hälfte (44,4 %) hatten einen Rückfall in die Depression. Bei den Rückfallraten in die Manie gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Trotz dieser positiven Meldung ist eine fast 50 prozentige Rückfallrate kein Grund zu jubeln. Diese Daten sind in ihrer Aussage allerdings sehr limitiert, danicht offen gelegt wurde, wie viele Patienten zu Beginn remittierten, und ob es auch hypomanische oder gemischt-manische Rückfälle gab.

Um die Frage eines womöglich negativen Einflusses von AD auf die Episodendauer zu untersuchen, wurde eine retrospektive Analyse von 165 Patienten durchgeführt. Fünfzig Patienten (30 %) wurden mit der Diagnose Depression im Rahmen einer BPE diagnostiziert. Die Autoren verglichen die Länge der Episoden der Patienten (n = 33) welche AD erhielten mit der Episodendauer derjenigen Patienten (n = 17), welche keine AD erhalten hatten und fanden keinen Unterschied. Auch unterschieden sich die switch-Raten in beiden Gruppen nicht [40].

Im Gegenzug finden sich allerdings auch Daten welche über eine AD bedingte Verkürzung der aktuellen Episode berichten. Eine naturalistische Studie aus dem Systematic Treatment Enhancement Programm on Bipolar Disorder (STEP-BD) [113] zeigte, dass die Zeit bis zur Genesung, definiert als das Vorhandensein von 2 oder weniger depressiven Symptomen nach DSM-IV Kriterien, unter antidepressiver Medikation kürzer ist, als bei jenen Patienten ohne AD. Nach 42 Tagen waren die Hälfte der Patienten mit AD (n = 25) genesen, im Vergleich zu jenen ohne AD, welche 60 Tage zur Genesung brauchten. Bei der Gruppe jener Patienten welche diese Genesung über 8 Wochen beibehielten gab es allerdings keinen Unterschied zwischen jenen mit und ohne AD (26 % mit AD und 25 % ohne AD). Ebenso war in dieser Gruppe die Zeit bis zur Remission bei den

Patienten mit AD mit 45,4 Tagen (SD = 38,1) nicht verschieden von der Zeit bis zur Remission derjenigen Patienten ohne AD welche 49,3 Tage (SD = 42,7) betrug.

Die stärksten Argumente für den Beibehalt der antidepressiven Therapie über ein Jahr lieferten die Kollegen rund um Altshuler [4]. In einer allerdings retrospektiv durchgeführten Ein-Jahres-Studie untersuchten sie das Rezidiv-Risiko in einer Gruppe von remittierten bipolar depressiven Patienten mit SST mit (n=43) oder ohne AD (n=41). Das vorzeitige (innerhalb 6 Monaten) Absetzen der AD erhöhte signifikant (70 % vs. 36 %) das Risiko eines depressiven Rezidivs innerhalb eines Jahres. In nur 15 (18 %) der insgesamt 84 Patienten manifestierte sich eine manische Episode. Hiervon hatten nur 6 AD erhalten. Diese Studie führte die schon 2001 publizierten Daten mit noch weiger Patienten fort. Auch dort kam die Gruppe zur Schlussfolgerung, dass das frühzeitige Absetzen des AD zu einem frühzeitigen Rückfall in die Depression führen könnte [2].

Aber es könnten methodologische Probleme sein welche bei diesen Studien zu falschen Schlüssen führten. Bei den zwei letztgenannten Studien besteht eine Interpretationsschwierigkeit darin, dass es unklar bleibt, ob die Patienten sich verschlechterten weil das Antidepressivum abgesetzt wurde, oder das Antidepressivum abgesetzt wurde weil sich die Symptomatik der Patienten verschlechterte. Ein weiterer Bias könnte in der Tatsache bestehen, dass beispielsweise in den berichteten Samples, wie beispielsweise in der Studie von Altshuler et al. [4] keine Patienten mit Rapid Cycling enthalten waren. In einer Antwort auf ein „Letter to the Editor“ [119] bestätigten die Autoren diese Vermutung. Auch waren es nur 15,3 % der Patienten, welche nach Ansprechen auf das Antidepressivum in die Kontinuationstherapie eingeschlossen wurden. Eine generelle Aussage ist somit deutlich eingeschränkt. Eine weitere methodologische Unzulänglichkeit besteht in der statistischen Auswertung. Altshuler et al [4] reichten zwar eine bivariate

Regressionsanalyse nach; dennoch untersucht diese Strategie im Vergleich zur multivariaten Regressionsanalyse nicht mehrere gleichzeitig bestehende interferierende Faktoren. Schmale Effektstärken in beiden Studien limitieren ebenso die klinische Bedeutsamkeit.

Eine allerdings erst auf Abstract-Ebene publizierte Studie [53] bedient sich dieser multivariaten Regressionsanalyse in einem dreimonatigem Studiendesign (n = 349), wobei eine Gruppe nur SST erhielt und eine zweite Gruppe SST und AD. Es zeigte sich bei den 349 bipolar depressiven Patienten mit oft manisch, oder hypomanisch gemischten Symptomen, dass die Zeit zur Verbesserung der Depression bei zusätzlicher Gabe von AD weder verkürzt noch verlängert wurde. Allerdings konnte eine signifikante Interaktion zwischen dem Ausgangswert manischer Symptome und dem Gebrauch von AD einerseits und höheren Manie-Scores nach drei Monaten andererseits, gezeigt werden.

Andrade [13] berichtet von AD-bedingten manischen Absetzphänomenen. In dieser Metaanalyse von 23 Arbeiten kommt der Autor zum Schluss, dass hypomanisch oder manische Absetzphänomene klassenspezifisch sind, aber insgesamt nicht so oft vorkommen. Selbst eine Dosisreduktion könnte solche Phänomene induzieren. Das Syndrom kann trotz adjuvanter Gabe eines SST beobachtet werden. Da eine Wiedereinführung oder Dosisadjustierung des Antidepressivums nur manchmal nützt, und dieses Syndrom nur kurz bestehen bleibt gilt es als selbstlimierend. Nur manchmal bräuchte es antimanische oder antipsychotische Medikation. Diese Ansicht wird von Bottlender et al. [26] unterstützt.

Wenn man den Boden der evidenzbasierten Medizin verlässt und sich auf eminenzbasiertes Wissen begibt, dann wird oft zu einer Weiterführung der AD Therapie geraten. Post und Mitarbeiter welche eine Reevaluation des Einsatzes von AD in der BPE vornehmen meinen, dass wenn ein Antidepressivum der neueren Generation z.B. ein SSRI, Venlafaxin oder Bupropion seine Wirksam-

keit in der Behandlung der Depression gezeigt hat es in Kombination mit einem SST in die Erhaltungstherapie weitergeführt werden sollte [87, 105]. Nach Möller und Grunze sollte das wirksame AD für mindestens 1 Jahr verabreicht werden [94].

## Therapieresistente Depression

Der Verlauf schwerer depressiver Symptome im Rahmen einer BPE blieb, trotz Einführung neuerer Medikation, über die Jahre gleich [76]. Die Empfehlung AD nach längstens 2 Monaten auszuschleichen beinhaltet die Gefahr, dass nicht vollständig remittierte Patienten unter Umständen einen Rückfall in die gleiche Episode erleiden. Diese Empfehlung ist auch deswegen fraglich, da die BPD öfters mit einem „chronischen“ therapieresistentem Verlauf assoziiert ist [116]. Die Zeit zur Remission bei „chronisch“ depressiven Patienten beträgt unter Umständen bis zu 10 oder 12 Wochen [127] so dass die Gabe eines AD über 2 Monate zu kurz greifen würde. Es würden residuale depressive und ängstliche Symptome in Kauf genommen werden, welche wiederum eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs mit sich bringen [100]. Hierzu folgende Daten. Residuale depressive, oder manische Symptomatik nach Genesung, sowie die Anzahl der im vorhergehenden Jahr durchlebten Tage mit Angst oder Depression waren signifikant assoziiert mit einer kürzeren Zeit zum Rückfall in die Depression [102].

In einer der wenigen, wenngleich nicht mit ausreichender Patienten bestückten Studie (n = 51) in der Therapie der bipolaren therapieresistenten Depression fanden die Autoren, dass unter Heterozyklia ca in einem Drittel der Patienten manische Rezidive AD-induziert sind und dass 25 % der Patienten einen AD induzierten RC-Verlauf entwickeln [1].

Es gibt kaum wissenschaftliche aber klinische Evidenz für die Behandlung

schwerer depressiver Symptome respektiv therapieresistenter BPD. Einige Autoren empfehlen jene therapeutische Algorithmen einzuhalten, welche auch in der unipolaren therapieresistenten, Depression gelten [58, 103]. Das heißt aber auch dass AD so wie in der therapieresistenten UPD als Phasenprophylaktikum, das heißt eventuell über Jahre gegeben werden sollten [42]. Dass dies in Kombination mit einem Antimanikum geschehen sollte versteht sich von selber. Wenn diese Empfehlungen für eine therapieresistente mit niedrigeren Switchraten assoziierte BP-II Erkrankung noch verständlich erscheint, so ist diese Empfehlung zur Langzeittherapie der therapieresistenten BP-I Erkrankung äusserst problematisch.

Kürzlich erschien eine kleine Studie aus dem NIMH STEP-BD [98]. Therapieresistente aktuell depressive Patienten, welche nicht auf die adäquate Dosis eines SST plus mindestens einem AD ansprachen wurden randomisiert zu einer offenen Studie in welcher die Patienten (n = 66) zusätzlich entweder Lamotrigin, Inositol oder Risperidon erhielten. Die primären outcome Kriterien bestanden in der Erhebung des Clinical Monitoring Form [112] welche den SUM-D Score beinhaltet. Dieser summiert alle depressiven Symptome und korreliert mit der MDRS. Nach 16 Wochen ergaben sich in den primären outcome Kriterien den SUM-D Scores, keine signifikanten Unterschiede.

Bei der therapieresistenten Depression sollte bei der Indikation zur Elektrokonvulsionstherapie (EKT) nicht zu lange zugewartet werden. Insbesondere nicht wenn die EKT beim Patienten schon früher Wirksamkeit gezeigt hatte, oder wenn psychotische Symptome vorhanden sind [114]. EKT entfaltet von allen biologischen Interventionsformen den stärksten antidepressiven Effekt, sowohl in der uni- als auch in der BPD [32].

## Suizidalität und Therapie der BPD

Eine aktuelle Thematik betrifft Suizidalität und Behandlung mit AD. Rezente Analysen entdeckten eine mögliche Assoziation zwischen der Einnahme von AD und Suizidalität bei Kindern und Erwachsenen mit Depression oder Angsterkrankungen. Berichte suizidalen Verhaltens bei Kindern und Erwachsenen führte dazu, dass die FDA Warnungen eines potentiellen Suizidrisikos unter AD aussprach. Diese Diskussion ist von klinischer Relevanz, da wir wissen, dass das Suizidrisiko bei Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 30 mal größer ist [6]. Wir wissen andererseits aus der Therapie unipolar depressiver Patienten, dass eine ungenügende antidepressive Therapie, Suizidhandlungen und Chronizität der Erkrankung zur Folge haben [12].

Die Debatte erfuhr eine Erweiterung durch Daten von Berk et al. [24] welche zeigen konnten, dass jüngere depressive Patienten, falls mit AD behandelt in Gegenwart einer bipolaren Diathese eine Agitation oder eine gemischte Episode erleiden können. Dies ist von besonderer Bedeutung im Licht früherer Beobachtungen, dass bis zu 45% stark depressiver Kinder und junger Erwachsener später eine BPE entwickeln [43,50]. Dies würde gegen den Gebrauch von AD und für den Gebrauch von SST sprechen, zumindest in einer Initialphase, in der suizidales Verhalten bei Patienten besonders präsent ist, oder bei jenen Patienten, welche ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer BPE haben. Doch prospektiv erhobene Daten bei bipolaren Patienten, sprechen eine andere Sprache. Eine erste Studie, welche systematisch die Korrelation zwischen Gebrauch von AD und Suizidalität bei bipolaren Patienten evaluiert [21]. Von den 2000 Teilnehmern des STEP-BD, erlitten innerhalb von 18 Monaten 425 eine prospektiv beobachtete depressive Episode ohne initiale Suizidgedanken. Nur 24 Patienten (5,6 %) hatten beim follow up Suizidgedanken entwickelt und 2 hatten

einen Suizidversuch unternommen. Diese Kohorten-Studie konnte kein erhöhtes Suizid Risiko durch Exposition mit AD, auch nicht im Initialstadium, erheben. Suizidalität war hingegen assoziiert mit Neurotizismus, höheren Depressions- und Manie-Werten in der Indexepisode, sowie mit früheren Suizidversuchen. Allerdings geht einschränkend aus den demographischen Daten der Patienten hervor, dass zwar bei nur 5,4 % der Patienten (n = 23) zusätzlich Lithium, und weitere 12,2 % (n = 52) ein Antikonvulsivum hinzu therapiert bekamen, aber insgesamt 51,8 % der Patienten (n = 220) eine adjunktive Medikation bestehend aus einem SST, oder einem AP der zweiten Generation erhielten.

Wenn die Gabe von AD für manche Patienten, wegen möglicher Induktion von Suizidalität, umstritten ist, welche Alternativen bestünden denn? Tatsächlich suggerieren Daten, dass Lithium in der Behandlung der BPE in seiner anti-suizidalen Potenz deutlich höher einzuschätzen ist, als Antikonvulsiva, beispielsweise Valproat [38, 55], oder Carbamazepin [55, 123]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit [30] wurden 32 Studien mit bipolaren Patienten besprochen. Diese waren zu entweder Lithium (n=1389), oder einem anderen Stimmungsstabilisierer (n=2069) randomisiert worden. Patienten welche Lithium erhielten hatten eine weniger große Wahrscheinlichkeit durch Suizid zu sterben, als jene Patienten welche andere Substanzen erhielten (Daten von sieben Studien zwei versus elf Suizide, odds ratio =0,26 bei 95 % CI 0,09-0,77;  $p < 0,01$ ; nimmt man noch die 7 Patienten mit Selbstverletzungen, ausschließlich aus der nicht Lithium Gruppe dazu ergibt sich eine odds ratio=0,21; 95 % CI = 0,08-0,50  $p < 0,0005$ ).

Auch könnte eine Kombination von SST mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation hilfreich sein. 58 Patienten mit einer akuten gemischten Episode im Rahmen einer BPI Erkrankung, die nur partiell auf eine zwei Wochen andauernde Monotherapie mit Valproat oder Lithium angesprochen

hatten, zeigten innerhalb einer Woche eine signifikante Reduktion im Item 3 des HAM-D (Suizidgedanken) unter zusätzlicher Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zur Placebogruppe [67].

## Was spricht gegen AD in der Langzeitbehandlung?

Im Bereich der UPD ist eine Fülle von Studien vorhanden, [90] welche die Wirksamkeit von AD sehr gut klinisch wie wissenschaftlich belegen. Bei unipolaren Patienten besteht überwältigende Evidenz, dass Langzeitbehandlungen mit AD den Rückfall respektive das Auftreten depressiver Episoden zumindest für drei Jahre verhindert [42]. Man könnte meinen, dass eine Extrapolierung der Therapie von der unipolaren in die bipolare Depression legitim sei. Dem muss vehement widersprochen werden. Eine in Europa gängige Praxis AD als Erhaltungstherapie anzubieten entspricht einer Verschreibung-basierter Evidenz als einer Evidenzbasierten Verschreibung. Aber nicht nur der Mangel an Studien, sondern auch die nicht bewiesene Annahme der Wirksamkeit sprechen gegen den Langzeiteinsatz von AD in der BPE.

Historisch gesehen war eine kleine Erhaltungsstudie [108] einflussreich, weil die Behandlung mit Imipramin Monotherapie in einer nicht akzeptablen Anzahl von manischen Rückfällen über eine 1 bis 2 Jahresperiode endete. Dieser Effekt konnte durch Ko-Administration von Lithium verhindert werden. Die Studie unterstützte die Empfehlung, dass Monotherapie mit einem Antidepressivum in der BP-I Störung nicht sinnvoll ist. Die Kombination von Imipramin mit Lithium war auch nur wenig effektiver als die Monotherapie mit Lithium. Eine im Jahr 2003 erschiene Arbeit [60] unterstützt die Ansicht, wie die vorhandenen randomisierten, geblindeten Erhaltungsstudien zeigen, dass die antidepressive Monotherapie im Vergleich zur Komedikation mit Stimmungsstabilisatoren signifikant ( $p = 0,003$ ) weniger depressive Rückfälle

le verhindert. Die APA [6] (Tabelle: E) empfiehlt deswegen antidepressive Monotherapie für die BPD zu vermeiden.

Die Wirksamkeit der AD in der Langzeitbehandlung BPE wurde von Ghaemi et al. [46] in einer Metaanalyse untersucht. Die Autoren fanden nur sieben geblindete kontrollierte Studien welche die prophylaktische Wirkung von AD bei „rezidivierender“ BPD untersuchten. Die Studien unterstützten nicht die Zugabe von AD zu Lithium, da diese keinen erhöhten Schutz vor Rezidiven bot. Es ist also die Evidenz zur Langzeitgabe von AD nicht gegeben.

Auch scheinen die Nebenwirkungen im Sinn der Induktion von Kipp-Phänomenen, eine Anwendung nicht zu rechtfertigen. Die Langzeitbehandlung mit AD bei bipolaren Patienten scheint mit dem Auftreten manischer Episoden korreliert zu sein [83, 107]. In einer post-hoc Untersuchung von 85 Patienten mit bipolarer oder unipolarer Störung über 1 Jahr, konnte gezeigt werden, dass eine nicht signifikante Anzahl an Patienten welche AD erhielten (23 %), im Vergleich zur Gruppe ohne AD-Gabe eine Frequenzsteigerung oder neu aufgetretene rapid-cycling Phänomene entwickelten [45].

Da wir wissen, dass das spontane Kippen von der Depression in die Manie mit einem schlechten Langzeitergebnis verbunden ist [86], ist dieses Problem von großer Bedeutung. Auch Kusumakar [81] kam in seiner Übersichtsarbeit zum gleichen Ergebnis. Manchmal scheint der langfristige Einsatz von AD mit einer Frequenzsteigerung bipolarer Episoden (depressiv, manisch, gemischt) im Sinne einer Entwicklung in Richtung Rapid Cycling verbunden zu sein [129].

Aus den oben angeführten Gründen empfehlen die Expert Consensus Guidelines on Bipolar Disorders [111] das Ausschleichen eines gegebenen Antidepressivums nach zwei bis spätestens sechs Monaten. Die geschilderte Datenlage unterstützt die in den USA weit verbreitete Meinung, dass die antidepressive Monotherapie, aber auch die Kombinationstherapie mit einem Stimmungs-

stabilisator, affektive Instabilität bedingt, indem die Abfolge der Episoden beschleunigt und in erhöhten Ausmass Switch Phänomene induziert werden [44, 54, 129, 134]. Aufgrund der dünnen Datenlage sind ihre Schlussfolgerungen allerdings nur als vorläufig zu betrachten.

## **Destabilisieren AD den Langzeitverlauf der BPE?**

Die Akutphase der Gesundung wird meistens definiert als eine zweimonatige Phase nach einer akuten Episode. Die anschließende Zeit wird als Kontinuationsphase, welche sich vom 2. bis zum 6. Monat erstreckt, bezeichnet. Während der Kontinuationsperiode ist der natürliche Verlauf der Erkrankung aktiv und das Absetzen einer bestehenden Therapie resultiert in einem Rezidiv der nach wie vor bestehenden aktuellen Episode [47]. Nach sechs Monaten beginnt die Erhaltungsphase und kann als Zeit gesehen werden, in der der natürliche Verlauf der Episode abgeklungen ist. Neuauftretende Symptome würden in diesem Zeitraum als Rezidiv in eine neue Episode bewertet. Die folgende Analyse der Literatur bezieht sich auf die Erhaltungsphase.

Da wir wissen, dass das spontane Switchen von der Depression in die Manie mit einem schlechten Langzeitergebnis verbunden ist [86], ist dieses Problem von großer klinischer Bedeutung. Auch Kusumakar [81] kam in ihrem Review zum gleichen Ergebnis. Manchmal scheint der langfristige Einsatz von AD mit einer Frequenzsteigerung bipolarer Episoden (depressiv, manisch, gemischt) im Sinne einer Entwicklung in Richtung Rapid Cycling verbunden zu sein [129].

In der UPD gibt es eine Fülle von Studien [90] welche die Wirksamkeit von AD sehr gut klinisch wie wissenschaftlich belegen. Bei unipolaren Patienten besteht überwältigende Evidenz dass Langzeitbehandlungen mit AD den Rückfall respektive das Auftreten depressiver Episoden zumindest für

drei Jahre aber vielleicht sogar länger verhindert [42]. Man könnte meinen, dass eine Extrapolierung der Therapie von der unipolaren in die BPD legitim sei. Dem muss widersprochen werden. Eine in Europa gängige Praxis AD als Erhaltungsphase anzubieten scheint mehr Evidenz- als Evidenz-basiert zu sein. Aber nicht nur der Mangel an Studien, sondern auch die nicht bewiesene Annahme der Wirksamkeit sprechen gegen den Langzeiteinsatz von AD in der BPE.

## **Gibt es Alternativen zur akuten antidepressiven Wirksamkeit der AD?**

AD sind zumindest als Monotherapie in ihrem Einsatz limitiert; aber gäbe es denn Alternativen? Antidepressive Effekte wurden auch mit einigen Antikonvulsiva [37], sowie mit einigen Antipsychotika der zweiten Generation [28,61] gezeigt. Einem dritten Teil dieses Artikels werden wir versuchen auf diese Thematik näher einzugehen.

## **Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

Bipolare Erkrankungen sind durch rezidivierende Episoden und Chronifizierung mit auftretender Suizidalität gekennzeichnet und somit mit schweren psychischen und sozialen Belastungen verbunden. Die Behandlung der BPD stellt den Praktiker vor grosse Probleme. So sollte die gewählte Substanz neben einer guten antidepressiven Wirksamkeit weder Kipp-Phänomene noch Zyklenakzelerationen verursachen. US-amerikanische Richtlinien vertreten im Vergleich zu europäischen Richtlinien, eine restriktive Haltung bei der Anwendung von AD in der akuten BPD und schlagen stattdessen Lamotrigin als erste Wahl vor. LTG wird aber von englischen Richtlinien [96] (Tabelle: A), für die firstline Behandlung der BP-I-Depression dezidiert abgelehnt.

AD besitzen ein substanzspezifisches Nebenwirkungsprofil, so dass Substanzen mit hohem Switch-Risiko wie, Trizyklika und duale AD, zu vermeiden sind, und SSRI sowie Bupropion mit niedrigem Switchrisiko, in Kombination mit einem Antimanikum Kipp-Raten auf Placebo-Niveau aufweisen. Nicht dass diese Kombination einen schnelleren Wirkungseintritt garantieren würde, aber die die Kombination kann ausreichend vor Kipp-Phänomenen schützen.

Die Notwendigkeit schnell und effizient antidepressiv zu behandeln, um Suizidalität vorzubeugen und Chronizität zu vermeiden, überwiegt aus klinischer Sicht das Risiko eines eventuellen Switchs. Aber keinem guten Kliniker fällt es ein bei minderen depressiven Symptomen gleich mit einer AD Therapie zu beginnen. Eine abwartende Haltung wird auch von gängigen europäischen Richtlinien für diesen Fall empfohlen (Tabelle:A).

Ungeklärt ist die Dauer der Gabe des AD. Während amerikanische Guidelines von einer Gabe von 2- längstens 6 Monaten sprechen, beruht auch diese Empfehlung auf nicht genügender wissenschaftlicher Evidenz. Klinische Weisheit würde dazu raten solange zu therapieren, bis eine Remission erreicht ist, da jede Restsymptomatik den Kern eines frühzeitigen Rezidivs in sich trägt. Auch scheint die Empfehlung nach 2 Monaten die AD abzusetzen bei therapieresistenten depressiven Patienten zu kurz zu greifen. Aus der Therapiefor schung der UPD wissen wir dass bei solchen Patienten ein deutlich, über 3 Monate verzögertes Ansprechen keine Seltenheit ist. Hohe Rezidiv-Raten nach Absetzen des AD, eventuell auftretende Absetzphänomene mit Destabilisierung des Verlaufs nach Absetzen des AD, sowie die Absenz von Switchphänomenen bei AD + SST-Kombination sowie eventuell bessere Wirksamkeit als eine Monotherapie, sind Argumente für eine längere Therapiedauer. Die Gefahr eines depressiven Rezidivs ist u. U. höher zu bewerten als die Gefahr einer Destabilisierung der Erkrankung. Mangels Evidenz für die BPD werden

von den restriktiven Richtlinien bei der therapieresistenten Depressionen, die von der UPD extrapolierten Behandlungsrichtlinien empfohlen. Diese sehen sehr wohl, bei guter wissenschaftlicher Evidenz, eine langzeitige Phasenprophylaxe mittels AD vor. Es sind zusätzlich patientenspezifische Faktoren, welche eine Rolle im Auftreten AD induzierter affektiver Nebenwirkungen spielen. Es sind dies Komorbiditäten wie Substanzabhängigkeit, eine Geschichte von AD-induzierter Manie oder Hypomanie, früher Beginn der Erkrankung, psychotische Symptome in der Anamnese, aber auch genetische Faktoren. Diese Vulnerabilitäten gilt es durch die Erhebung ausführlicher Anamnesen zu berücksichtigen.

So scheint der Unterschied zwischen amerikanischen und europäischen Richtlinien eher eine Frage des cutt-offs zu sein. Dies betrifft die Akutgabe, wobei die schwere depressive Episode, die laut amerikanischen Richtlinien einer AD-Therapie vorbehalten sein soll, ja nur klinisch und nicht wissenschaftlich definiert ist.

Um auf den provokant gehaltenen Titel dieser Arbeit zurück zu kommen, kann abschliessend gesagt werden, dass die Diskussion über den Gebrauch von AD in der Behandlung der BPD nicht abgeschlossen ist. Da die wissenschaftliche Evidenz sehr dünn ist, sind Empfehlungen von manchen Guidelines wohl eher als Artefakte und nicht als harte Fakten zu bewerten. In der Therapie der BPD sind AD wahrscheinlich deswegen nicht wegzudenken, da sie bei schweren Depressionen aus klinischer Sicht unentbehrlich sind. Wie Möller und Grunze [94] kommentierten, sind einige Guidelines in der Behandlung der akuten BPD, in der Restriktion von AD zu weit gegangen. Um diese Fragestellung noch besser beantworten zu können, muss man sich die Frage stellen, ob es in der Therapie der leichten und mittelgradigen BPD, Alternativen zur Verfügung stehen. Gibt es Substanzen, Antipsychotika oder SST, welche die gleich guten antidepressiven Eigenschaften wie AD aufweisen, ohne mit deren Nebenwirkun-

gen behaftet zu sein? Wir werden uns im 3. Teil dieser Arbeit dieser Frage widmen.

## Referenzen

- [1] Altshuler L.L., Post R.M., Leverich G.S., Mikalaukas K., Rosoff A., Ackerman L.A.: Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 152, 1130-1138 (1995).
- [2] Altshuler L.L., Kiriakos L., Calcagno J., Goodman R., Gitlin M., Frye M., Mintz J.: The impact of antidepressant discontinuation vs. antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 62, 612-616 (2001).
- [3] Altshuler L.L., Gitlin M.J., Mintz J., Leight K.L., Frye M.A.: Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63, 807-811 (2002).
- [4] Altshuler L., Suppes T., Black D., Nolen W.A., Keck P.E. Jr., Frye M.A., McElroy S., Kupka R., Grunze H., Walden J., Leverich G., Denicoff K., Luckenbaugh D., Post R.: Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 160, 1252-62 (2003).
- [5] Altshuler L., Suppes Z., Black D., Nolen W., Leverich G., Keck P.E., Frye M., Kupka R., McElroy S.L., Grunze H., Leverich G., Kitchen C.M.R., Post R.: Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than Bipolar I disorder treated adjunctionally with second generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 163, 313-315 (2006).
- [6] American Psychiatric Association.: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Press 1-82 2002.
- [7] Amsterdam J.D., Garcia-Espana F., Fawcett J., Quitkin F.M., Reimherr F.W., Rosenbaum J.F., Schweizer E, Beasley C.: Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18, 435-440 (1998).
- [8] Amsterdam J.: Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18, 414-417 (1998).
- [9] Amsterdam J.D., Shults J., Brunswick D.J., Hundert M.: Short term fluoxetine

- monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression-low manic switch rate. *Bipolar Disord* 6, 75-81 (2004).
- [10] Amsterdam J.D., Shults J.: Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double blind, placebo-substitution, continuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 20, 257-264 (2005).
- [11] Amsterdam J.D., Shults J.: Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression – lack of manic induction. *J Affect Disord* 87, 121-130 (2005).
- [12] Andersen U.A., Andersen M., Rosholm J.U., Gram L.F.: Psychopharmacological treatment and psychiatric morbidity in 390 cases of suicide with special focus on affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 104, 458-465 (2001).
- [13] Andrade C.: Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 65, 897-993 (2004).
- [14] Angst J., Gamma A., Sellaro R., Lavori P.W., Zhang H.: Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253, 236-240 (2003).
- [15] Angst J., Sellaro R., Stassen H.H., Gamma A.: Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 84, 149-157 (2005).
- [16] Baker R.W., Brown E., Akiskal H.S., Calabrese J.R., Ketter T.A., Schuh L.M., Trzepacz P.T., Watkin J.G., Tohen M.: Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *Br J Psychiatry* 185, 472-478 (2004).
- [17] Bauer M.S., Calabrese J., Dunner D.L., Post R.M., Whybrow P.C., Gyulai L., Tay L.K., Younkin S.R., Bynum D., Lavori P.: Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 151, 506-515 (1994).
- [18] Bauer M., Grof P., Gyulai L., Rasgon N., Glenn T., Whybrow P.C.: Using technology to improve longitudinal studies: self-reporting with Chrono Record in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6, 67-74 (2004).
- [19] Bauer M.S., Simon G.E., Ludman E., Unutzer J.: Bipolarity in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry* 187, 88 (2005).
- [20] Bauer M.N., Rasgon P., Grof L., Altschuler L.L., Gyulai L., Lapp M., Glenn T., Whybrow P.C.: Mood changes related to antidepressants: a longitudinal study of patients with bipolar disorder in a naturalistic setting. *Psychiatry Res* 133, 73-80 (2005).
- [21] Bauer M.S., Wisniewski S.R., Marangell L.B., Chessick C.A., Allen M.H., Dennehy E.B., Miklowitz D.J., Thase M.E., Sachs G.S.: Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 67, 48-55 (2006).
- [22] Baumhackl U., Biziorek K., Fischbach R., Geretsegger C., Hebenstreit G., Radmayr E., Stabl M.: Efficacy and tolerability of mclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM III): an Austrian double-blind multicenter study. *Br J Psychiatry* 6, 78-83 (1989).
- [23] Benfield P., Heel R.C., Lewis S.P.: Fluoxetine: a review of its pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 32, 481-408 (1986).
- [24] Berk M., Dodd S.: Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? *Med Hypotheses* 65, 39-43 (2005).
- [25] Blanco C., Laje G., Marcus S.C., Pincus H.A.: Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *Am J Psychiatry* 159, 1005-1010 (2002).
- [26] Bottlender R., Rudolf D., Strauss A., Moller H.J.: Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 248, 296-300 (1998).
- [27] Calabrese J.R., Kasper S., Johnson G., Tajima O., Vieta E., Yatham L.N., Young A.H.: International Consensus on bipolar I depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 65, 569-579 (2004).
- [28] Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Macfadden W., Minkwitz M., Ketter T.A., Weisler R.H., Cutler A.J., McCoy R., Wilson E., Mullen J., and The BOLDER Study Group.: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in the Treatment of Bipolar I or II Depression. *Am J Psychiatry* 162, 1351-1360 (2005).
- [29] Calabrese J.R.: One-year outcome with antidepressant treatment of bipolar depression-is the glass half empty or half full? *Acta Psychiatr Scand* 112, 85-87 (2005).
- [30] Cipriani A., Pretty H., Hawton K., Geddes J.A.: Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 162, 1805-1819 (2005).
- [31] Cohn J.B., Collins G., Ashbrook E., Wernicke J.F.: A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 4, 313-322 (1989).
- [32] Conca A., Hinterhuber H., Prapotnik M., Geretsegger C., Frey R., Hausmann A., Hofmann P., Kasper S., Lahousen T., König P., Di Pauli J., Pramsohler B., Rittmantsberger H., Wagner W., Pycha R.: Konsensus-Papier: Die Elektrokrampftherapie: Theorie und Praxis. *Anwendungs-Empfehlungen der EKT in Österreich. Neuropsychiatrie* 18/1, 1-17 (2004).
- [33] Coryell W., Endicott J., Maser J.D., Keller M.B., Leon A.C., Akiskal H.S.: Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* 152, 385-390 (1995).
- [34] Dantzer A., Osser D.N.: Algorithms for the pharmacotherapy of acute depression in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Ann* 29, 270-284 (1999).
- [35] De Wilde J.E., Doogan D.P.: Fluvoxamine and chlomipramine in endogenous depression. *J Affect Disord* 4, 249-259 (1982).
- [36] Dunner D.L., Fleiss J.L., Fieve R.R.: The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 133, 905-908 (1976).
- [37] Ernst C.L., Goldberg J.F.: Antidepressant properties of anticonvulsant drugs for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23, 182-192 (2003).
- [38] Ernst C.L., Goldberg J.F.: Antisuicide properties of psychotropic drugs: a critical review. *Harv Rev Psychiatry* 12, 14-41 (2004).
- [39] Fogelson D.L., Bystritsky A., Pasnau R.: Bupropion in the treatment of bipolar disorders: the same old story? *J Clin Psychiatry* 53, 443-446 (1992).
- [40] Frankle W.G., Perlis R.H., Deckersbach T., Grandin L.D., Gray S. M., Sachs G.S., Nierenberg A.A.: Bipolar depression: relationship between episode length and antidepressant treatment. *Psychol Med* 32, 1417-1423 (2002).
- [41] Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A., Dunn R.T., Speer A.M., Osuch E.A., Luckenbaugh D.A., Cora-Ocatelli G., Leverich G.S., Post R.M.: A placebo controlled study of lamotrigine and gabapentine monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 20, 607-614 (2000).
- [42] Geddes J.R., Carney S.M., Davies C., Furukawa T., Kupfer D.J., Frank E., Goodwin G.M.: Relapse prevention

- with antidepressant drug treatment in depressive disorders. *Lancet* 361, 643-651 (2003).
- [43] Geller B., Zimmerman B., Williams M., Bolhofner K., Craney J.L.: Bipolar disorder at prospective follow up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 158, 125-127 (2001).
- [44] Ghaemi S.N., Sachs G.S., Chiou A.M., Pandurangi A.K., Goodwin K.: Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect. Disord* 52, 135-140 (1999).
- [45] Ghaemi S.N., Boiman E.E., Goodwin F.K.: Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 61, 804-808 (2000).
- [46] Ghaemi S.N., Lenox M.S., Baldessarini R.J.: Effectiveness and safety of long term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 62, 565-569 (2001).
- [47] Ghaemi S.N., Rosenquist K.J., Ko J.Y., Baldassano C.F., Kontos N.J., Baldessarini R.J.: Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 161, 163-165 (2004).
- [48] Gijsman H.J., Geddes J.R., Rendell J.M., Nolen W.A., Goodwin G.M.: Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 161, 1537-1547 (2004).
- [49] Gitlin M.: Bipolar disorder: current clinical research trends. *Expert Rev Neurother* 5, 1-4 (2005).
- [50] Goldberg J.F., Harrow M., Whiteside J.E.: Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 158, 1265-1270 (2001).
- [51] Goldberg J.F., Whiteside J.E.: The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 63, 791-795 (2002).
- [52] Goldberg J.F., Truman C.J.: Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 5, 407-420 (2003).
- [53] Goldberg J.F., Truman C.J., Fordis J., Wisniewski S., Thase M.E., Sachs G.S.: Antidepressant use during mixed states: naturalistic outcome data from the STEP -1000 (abstract). *Neuropsychopharmacol* 29, 144 (2004).
- [54] Goodwin F.K., Jamison K.R.: Manic depressive illness. Oxford University Press, New York 1990.
- [55] Goodwin F.K., Fireman B., Simon G.E., Hunkeler E.M., Lee J., Revicki D.: Suicidal risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 290, 1467-1473 (2003).
- [56] Goodwin G.M.: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 17, 149-173 (2003).
- [57] Greil W., Giersch D.: Stimmungsstabilisierende Therapien bei manisch-depressiven (bipolaren) Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, New York 2006.
- [58] Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Baldwin D., Licht R., Vieta E.R., Möller H.J.: Guidelines for biological treatment of bipolar disorders, part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 3, 115-124 (2002).
- [59] Grunze H.: Reevaluating therapies for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66, 17-25 (2005).
- [60] Gyulai L., Bowden C.L., McElroy S.L., Calabrese J.R., Petty F., Swann A.C., Chou J.C., Wassef A., Risch C.S., Hirschfeld R.M., Nemeroff C.B., Keck P.E. Jr., Evans D.L., Wozniak P.J.: Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 28, 1374-1382 (2003).
- [61] Hausmann A., Strauss R., Weiss U., Conca A.: Sind Antipsychotika der zweiten und dritten Generation auch Phasenprophylaktika? Eine systematische Analyse der Literatur. *Psychiatrie und Psychotherapie* 1-2, 39-53 (2005).
- [62] Hausmann A., Walpoth M., Conca A.: Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depression obsolet. *Teil I. Neuropsychiatr* 19(2):45-51 (2005).
- [63] Haykal R., Akiskal H.S.: Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. *J Clin Psychiatry* 52, 450-455 (1990).
- [64] Henry C., Sorbara F., Lacoste J., Gindre C., Leboyer M.: Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 62, 249-255 (2001).
- [65] Himmelhoch J.M., Fuchs C.Z., Symons B.J.: A double blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression. *J Nerv Ment* 170, 628-634 (1982).
- [66] Hirschfeld R.M.A.: Guideline Watch. Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Online: [www.psych.org/psych\\_pract/treatg/pg/pract\\_guide.cfm](http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/pract_guide.cfm) (2006).
- [67] Houston J.P., Ahl J., Meyers A.L., Kaiser C.J., Tohen M., Baldessarini R.J.: Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo-controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. *J Clin Psychiatry* 67, 1246-1252 (2006).
- [68] Howland R.H.: Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 16, 425-427 (1996).
- [69] Joffe R.T., MacQueen G.M., Marriott M., Robb J., Begin H., Young L.T.: Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant. *Acta Psychiatr Scand* 105, 427-430 (2002).
- [70] Joffe R.T., McQueen G. M., Marriott M., Young L.T.: One-year outcome with antidepressant-treatment of bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 112, 105-109 (2005).
- [71] Judd L., Akiskal H., Schettler P.: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56, 530-537 (2002).
- [72] Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J., Coryell W., Endicott J., Maser J.D., Solomon D.A., Leon A.C., Keller M.B.: A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60, 261-9 (2003).
- [73] Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J., Endicott J., Leon A.C., Solomon D.A., Coryell W., Maser J.D., Keller M.B.: Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 62, 1322-1330 (2005).
- [74] Kavoussi R.J., Segraves R.T., Hughes A.R., Ascher J.A., Johnston J.A.: Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 58, 532-537 (1997).
- [75] Keck P.E. Jr., McElroy S.L.: Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 16, 15-23 (1996).
- [76] Kessing L.V., Hansen M.G., Andersen P.K.: Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry* 185, 372-377 (2004).
- [77] Kupfer D.J., Carpenter L.L., Frank E.: Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression. *Am J Psychiatry* 145, 804-808 (1988).
- [78] Kupfer D.J.: Longterm-treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 52, 28-34 (1991).
- [79] Kupka R.W., Luckenbaugh D.A., Post R.M., Leverich G.S., Nolen W.A.: Rapid and non rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 64, 1483-1494 (2003).
- [80] Kupka R.W., Luckenbaugh D.A., Post R.M., Suppes T., Altshuler L.L., Keck P.E. Jr., Frye M.A., Denicoff K.D., Grunze H., Leverich G.S., McElroy S.L., Walden J., Nolen W.A.: Compari-

- son of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry* 162, 1273-1280 (2005).
- [81] Kusumakar V.: Antidepressants and antipsychotics in the long-term treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63, 23-28 (2002).
- [82] Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A., Suppes T., McElroy S.L., Keck P.E.Jr., Kupka R.W., Denicoff K.D., Nolen W.A., Grunze H., Martinez M.I., Post R.M.: Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 163, 232-239 (2006).
- [83] Lewis J.L., Winkour G.: The induction of mania. A natural history study with controls. *Arch Gen Psychiatry* 39, 303-306 (1982).
- [84] MacQueen G.M., Young L.T., Marriott M., Robb J., Begin H., Joffe R.T.: Previous mood state predicts response and switch rates in patients with bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 105, 414-418 (2002).
- [85] Maj M.: Selection of the initial drug(s) in the treatment of bipolar disorder, depressed phase. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 25, 66-77 (1997).
- [86] Maj M., Pirozzi R., Magliano L.R., 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).
- [87] Malhi G.S., Mitchell P.B., Salim S.: Bipolar depression. *CNS Drugs* 17, 9-25 (2003).
- [88] Manwani S.G., Pardo T.B., Albanese J.M., Zablotsky B., Goodwin F.K., Ghaemi S.N.: Substance use disorder and other predictors of antidepressant-induced mania: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 67, 1341-1345 (2006).
- [89] Masand P., Stern T.A.: Bupropion and secondary mania: is there a relationship? *Ann Clin Psychiatry* 5, 271-274 (1993).
- [90] McConville B.J., Chaney R.O., Browne K.L., Friedman L., Cottingham E., Nolen D.: Newer antidepressants. Beyond selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Pediatr Clin North A.* 45, 1157-1171 (1998).
- [91] McElroy S.L.: Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 65, 35-44 (2004).
- [92] Mendlewicz J., Youdim M.B.: Antidepressant potentiation of 5-hydroxytryptophan by L-deprenil in affective illness. *J Affect Disord* 2, 137-146 (1980).
- [93] Moller H.J., Bottlender R., Grunze H., Strauss A., Wittmann J.: Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? *J Affect Disord* 67, 141-6 (2001).
- [94] Moller H.J., Grunze H.: Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250, 57-68 (2000).
- [95] Mundo E., Walker M., Cate T., Macciardi F., Kennedy J.L.: The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 58, 539-544 (2001).
- [96] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE clinical guideline 38): Bipolar Disorder. Downloaded from [www.nice.org.uk/CG038](http://www.nice.org.uk/CG038). 06.01.2007.
- [97] Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L., Sachs G.S., Bowden C.L., Gergel I.P., Oaks R., Pitts C.D.: Double-blind placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 158, 906-912 (2001).
- [98] Nierenberg A.A., Ostacher M.J., Calabrese J. R., Ketter T.A., Marangell L. B., Miklowitz D. J., Miyahara S., Bauer M.S., Thase M.E., Wisniewski S.R., Sachs G.S.: STEP-BD investigators: Treatment resistant bipolar depression: A STEP-BD equipose randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol or risperidone. *Am J Psychiatry* 163, 210-216 (2006).
- [99] Othmer E., DeSouza C.M., Penick E.C., Nickel E.J., Hunter E.E., Othmer S.C., Powell B.J., Hall S. B.: Indicators of mania in depressed outpatients: a retrospective analysis of data from the Kansas 1500 study. *J Clin Psychiatry* 68, 47-51 (2007).
- [100] Otto M.W., Simon N.M., Wisniewski S.R., Mikowitz D.J., Kogan J.N., Reilly-Harrington N.A., Frank E., Nierenberg A.A., Marangell L.B., Sagduyu K., Weiss R.D., Miyahara S., Thase M.E., Sachs G.S., Pollack M.H.: For the STEP-D investigators: Prospective 12 month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 189, 20-25 (2006).
- [101] Peet M.: Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br. J. Psychiatry* 164, 549-550 (1994).
- [102] Perlis R.H., Ostacher M.J., Patel J.K., Marangell L.B., Zhang H., Wisniewski S.R., Ketter T.A., Miklowitz D.J., Otto M. W., Gyulai L., Reilly-Harrington N.A., Nierenberg A.A., Sachs G.S., Thase M. E.: Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 163, 217-224 (2006).
- [103] 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, 175-89 (1997).
- [104] 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 (2003).
- [105] Post R., Leverich G., Nolen W., Kupka R., Altshuler L., Frye M., Suppes T., McElroy S.L., Keck P.E., Grunze H., Walde J.: A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: Data from the Stanley Bipolar Treatment Network. *Bipolar Disord* 5, 396-406 (2005).
- [106] Post R.M., Altshuler L.L., Leverich G.S., Frye M.A., Nolen W.A., Kupka R.W., Suppes T., McElroy S., Keck P.E., Denicoff K.D., Grunze H., Walden J., Kitchen C.M.R., Mintz J.: Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 189, 124-131 (2006).
- [107] Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M. Jr.: Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 29, 420-425 (1973).
- [108] Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A., Small J.G., Tuason V.B., Voss C.B., Johnson W.E.: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium, carbonate, imipramine and lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 41, 1096-1104 (1984).
- [109] Rousseva A., Henry C., van den Bulke D., Fournier G., Laplanche J.L., Leboyer M., Bellivier F., Aubry J.M., Baud P., Boucherie M., Buresi C., Ferrero F., Malafosse A.: Antidepressant-induced mania, rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism. *Pharmacogenomics* 3, 101-104 (2003).
- [110] Sachs G.S., Lafer B., Stoll A.L., Banov M., Thibault A.B., Tohen M., Rosenbaum J.F.: A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar

- depression. *J Clin Psychiatry* 55, 910-919 (1994).
- [111] Sachs G.S., Printz D.J., Kahn D.A., Carpenter D., Docherty J.P.: The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. A Postgraduate Medicine Special Report. The McGraw-Hill Companies, Inc. April 2000.
- [112] Sachs G. S., Guille C., McMurrich S.L.: A clinical monitoring form for mood disorders. *Bipolar Disord* 4, 323-327 (2002).
- [113] Sachs G.S., Thase M.E., Otto M.W., Bauer M., Miklowitz D., Wisniewski S.R., Lavori P., Lebowitz B., Rudorfer M., Frank E., Nierenberg A.A., Fava M., Bowden C., Ketter T., Marangell L., Calabrese J., Kupfer D., Rosenbaum J.F.: Rationale, design and methods of the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 53, 1028-1042 (2003).
- [114] Sackeim G.A., Rush A.J.: Melancholia and response to ECT. *Am J Psychiatry* 152, 1242-1243 (1995).
- [115] Serretti A., Artioli P., Zanardi R., Lorenzi C., Rossini D., Cusin C., Amoldi A., Catalano M.: Genetic features of antidepressant induced mania and hypo-mania in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl.)* 174, 504-511 (2004).
- [116] Sharma V., Khan M., Smith A.: A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 84, 251-257 (2005).
- [117] Silverstone T.: A double-blind multi-centre trial of moclobemide versus imipramine in bipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 7, 169-170 (1997).
- [118] Simpson S.G., DePaulo J.R.: Fluoxetine treatment of bipolar II depression. *J Clin Psychopharmacol* 11, 52-54 (1991).
- [119] Soldani F., Ghaemi S.N., Tondo L., Akiskal H.S., Goodwin F.K.: Relapse after antidepressant discontinuation (letter). *Am J Psychiatry* 161, 1312-1313 (2004).
- [120] Suppes T., Dennehy E.B., Hirschfeld R.M., Altshuler L.L., Bowden C.L., Calabrese J.R., Crismon M.L., Ketter T.A., Sachs G.S., Swann A.C.: For the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder.: The Texas Implementation of Medication Algorithms: Update to the Algorithms for Treatment of Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry* 66, 870-886 (2005).
- [121] Suppes T., Mintz J., McElroy S.L., Altshuler L.L., Kupka R.W., Frye M.A., Keck P.E. Jr., Nolen W.A., Leverich G.S., Grunze H., Rush A.J., Post R.M.: Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 62, 1089-1096 (2005).
- [122] The AMDP-System.: Association of methodology and documentation in psychiatry; manual for the assessment and documentation of psychopathology. Springer, Berlin 1982.
- [123] Thies-Flechtner K., Müller-Oerlinghausen B., Seibert W., Walther A., Greil W.: Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorder. *Pharmacopsychiatry* 29, 103-107 (1996).
- [124] Thompson B.: Bupropion's prophylactic efficacy in bipolar affective illness. *J Clin Psychiatry* 44, 163-169 (1983).
- [125] Tohen M., Goldberg J.F., Gonzales-Pinto, Arrillaga A.M., Azorin J.M., Vieta E., Hardy-Bayle M.C., Lawson W.B., Emsley R.A., Zhang F., Baker R.W., Risser R.C., Namjoshi M.A., Evans A.R., Breier A.: A 12-week double-blind comparison of olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1218-1226 (2003).
- [126] Tohen M., Vieta E., Calabrese J., Ketter T.A., Sachs G., Bowden C., Mitchell P.B., Centorrino F., Risser R., Baker R.W., Evans A.R., Beymer K., Dube S., Tollefson G.D., Breier A.: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1079-1088 (2003) correction 61, 176 (2004).
- [127] Trivedi M.H., Rush A.J., Pan J.Y., Carmody T.J.: Which depressed patients respond to nefazodone and when? *J Clin Psychiatry*. 62, 158-63 (2001).
- [128] Truman C.J., Baldassano C.F., Goldberg J.F. et al.: History of antidepressant-induced mania in the STEP 500. New Research Poster 29 Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco 17-22, 2003.
- [129] Wehr T.A., Goodwin F.K.: Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 36, 555-559 (1979).
- [130] Wehr T.A., Goodwin F.K.: Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 144, 1403-1411 (1987).
- [131] Wolpert E.A., Goldberg J.F., Harrow M.: Rapid cycling in unipolar and bipolar affective disorders. *Am J Psychiatry* 147, 725-728 (1990).
- [132] Wright G., Galloway L., Kim J., Dalton M., Miller L., Stern W.: Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorders: mood stabilizing effects. *J Clin Psychiatry* 46, 22-25 (1985).
- [133] Yatham L.N., Kennedy S.H., O'Donovan C., Parikh S., MacQueen G., McIntyre R., Sharma V., Siverstone P., Alda M., Baruch P., Beaulieu S., Daigneault A., Milev R., Young L.T., Ravindran A., Schaffer A., Conolly M., Gorman C.P.: Canadian Network for mood and anxiety treatments (CANMAT). Guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 7, 5-69 (2005).
- [134] Zornberg G.L., Pope H.G. Jr.: Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 13, 397-408 (1993).

Ao. Univ.- Prof.  
 Dr. Armand Hausmann  
 Medizinische Universität Innsbruck  
 Univ.- Klinik für Psychiatrie  
 rTMS Labor – Tagesklinik für Affektive  
 Erkrankungen, Innsbruck  
 armand.hausmann@i-med.ac.at

## Anhang: Tabellen

### Die Behandlung akuter depressiver Episoden

Das Management akuter depressiver Symptome im Rahmen einer bipolaren Depression hat Ähnlichkeiten mit der Behandlung der unipolaren Depression. Allerdings beinhalten AD in der bipolaren Depression ein sog Switch-Risiko in die Manie, oder können längerfristig die Erkrankung durch Induktion eines RC-Verlaufs destabilisieren. Wenn in der bipolaren Depression AD verschrieben werden, sollten sie mit einem antimanischen Agens kombiniert werden. Die NICE Richtlinien unterteilen Symptome nach Schweregrad von mild zu moderat oder schwer depressiv.

Patienten welche keine antimanische Medikation einnehmen.

- a) Ein Patient der ein AD verschrieben bekommt sollte auch ein Antimanikum verschrieben bekommen. Die Wahl des Antimanikums sollte mit der Entscheidung über die Langzeitprophylaxe kompatibel sein. Auch sollten Nebenwirkungen wie die Tatsache ob der Patient eine Frau im gebärfähigen Alter sich befindet, einschließen.
- b) Patienten die nicht gewillt sind ein Antimanikum einzunehmen sollten sorgsam monitorisiert werden. AD sollten zuerst in einer niedrigen Dosis und mit einer sukzessiven Dosissteigerung verordnet werden.

Patienten die eine antimanische Medikation einnehmen.

- a) Wenn eine Person eine akute depressive Episode während der Einnahme eines Antimanikums erleidet, sollte der Arzt die Dosis überprüfen und eine Dosisadjustierung nach Maßgabe vornehmen.
- b) Patienten mit milden depressiven Symptomen  
Für Patienten mit einer akuten milden depressiven Episode sollte innerhalb von 14 Tagen ein weiterer Termin vereinbart werden. Eine abwartende Haltung sollte eingenommen werden wenn:
  - vorhergehende Episoden milder Depression sich nicht zu einer chronischen oder schwereren Depression entwickelten
  - wenn der Patient kein signifikantes Risiko hat eine schwere Depression zu entwickeln
  - wenn beim Patienten ein signifikantes Risiko der Verschlechterung hat, oder wenn er einen Verlauf in Richtung Verschlechterung zeigt, sollte das Management für eine moderate oder schwere Depression Platzgreifen, speziell wenn es funktionelle Beeinträchtigungen evident sind.
- c) Patienten mit moderaten oder schweren depressiven Symptomen  
Für diese Patienten sollten gelten:
  - die Verschreibung eines SSRI (aber nicht Paroxetin bei schwangeren Frauen) weil diese eine weniger großes Switchrisiko beinhalten als Trizyklika
  - oder zusätzliche Gabe von Quetiapin wenn der Patient bereits eine antimanische Medikation einnimmt welches kein Antipsychotikum ist
  - wenn die pharmakologische Behandlung in adäquater Dosis mit adäquater Kompliance nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome führt, sollte eine strukturierte psychologische Therapie erfolgen.
- d) Antidepressive Therapie und Risikomonitoring  
AD sollten nicht gegeben werden bei Patienten mit depressiven Symptomen welche:
  - einen rapid cycling Verlauf zeigen
  - eine rezente hypomane Episode durchlitten
  - rezente Stimmungsfrequenzen mit funktioneller Beeinträchtigung durchlitten
 Anstelle sollten die Dosis des Antimanikums erhöht oder die Addition eines zweiten Antimanikums (auch Lamotrigin) überlegt werden.  
Zu Beginn der Antidepressiven Therapie sollte Patienten gesagt werden:
  - dass AD keine Abhängigkeit und auch kein Craving oder Toleranz bewirken
  - dass die Einnahme von AD nichts mit einem Zeichen von Schwäche zu tun hat
  - dass die Einnahme von AD die Möglichkeit manischer oder hypomaner Kippphänomäne beinhaltet
  - dass die antidepressive Wirksamkeit mit einer Verzögerung eintritt und dass die Verbesserung depressiver Symptome fluktuierend sein kann
  - dass ein abruptes Absetzen mit Risiken verbunden ist
  - es besteht die Notwendigkeit an Akathisie, Suizidgedanken, zu denken. Diese können mit vermehrter Angst und Agitation verbunden sein (Personen unter 30 sollten nach einer Woche nochmals exploriert werden)
 Wenn Patienten eine Akathisie oder Agitation unter AD entwickeln sollte ein Wechsel der Substanz überlegt werden.
  - SSRI besonders bei alten Menschen in Kombination mit nicht-steroidalen Antiphlogistika können Blutungen verursachen. Eine Gastroprotektion ist zu überlegen.

- e) Absetzen von AD nach einer akuten depressiven Episode  
Wenn ein Patient nach einer akuten depressiven Episode remittiert ist, oder wenn die Symptome nach 8 Wochen Behandlung signifikant reduziert sind, sollte an ein Absetzen der antidepressiven Medikation gedacht werden. Die Dosis des AD sollte graduell über mehrere Wochen, bei gleichzeitiger Beibehaltung des Antimanikums reduziert werden. Spezielle Beobachtung ist erforderlich wenn Paroxetin oder Venlafaxin gegeben wurde, da diese mit einem höheren Diskontinuationsrisiko verbunden sind.
- f) Behandlungen welche nicht empfohlen werden:  
Weder Lamotrigin als firstline Behandlung in der BPI noch rTMS sollten routinemäßig für die Behandlung depressiver Episoden in der bipolaren Depression angewendet werden.
- g) Inkomplette Response in der Behandlung der akuten Depression:  
Wenn ein Patient nach der Gabe eines Antidepressivums nicht voll reagiert, sollte er nach Substanzgebrauch psychologischen Stressoren, somatischen Erkrankungen, komorbiden Erkrankungen wie Angst oder Zwang, oder inadäquate Adhärenz befragt werden. Es sollten zusätzlich verordnet werden:
- Erhöhung der Dosis des Antidepressivums
  - Individuelle psychologische Therapie welche auf depressive Symptome fokussiert
  - Wechsel auf Mirtazapin oder Venlafaxin
  - Addition von Quetiapin oder Olanzapin, sollte der Patient dies noch nicht Erhalten
  - Addition von Lithium sollte der Patient dies noch nicht erhalten
- Wenn die depressiven Symptome nicht auf mindestens drei Behandlungsversuchen mit adäquater Dosis und Dauer reagierten, sollte der Patient einem Spezialisten zur Behandlung bipolarer Erkrankung zugewiesen werden
- h) Depression mit psychotischen Symptomen  
Für Patienten mit der Diagnose einer bipolaren Erkrankung mit depressiven und psychotischen Symptomen sollte eine Augmentation mit einem Antipsychotikum, wie Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon durchgeführt werden. Auch eine EKT ist bei schwerstgradiger Ausprägung zu überlegen.
- i) Management der akuten gemischten Episode  
Eine akute gemischte Episode ist definiert durch die Präsenz einer Mischung oder eines schnellen Wechsels (meisten innerhalb weniger Stunden) von manischen / hypomanen und depressiven Symptomen. Die beiden Auslenkungen sollten prominent über die meiste Zeit über 2 Wochen vorhanden sein. Es sollte ein Unterschied zu Rapid Cycling gegeben sein.
- Patienten mit einer akuten gemischten Episode sollte so behandelt werden wie Patienten mit einer akuten manischen Episode d.h. AD sollten nicht implementiert werden.
  - Wöchentliche Kontrollen wegen eines erhöhten Suizidrisikos sollten durchgeführt werden.
- j) Management einer akuten RC Episode  
Ein Patient mit 4 oder mehr akuten Episoden im Jahr wird als rapid cycling Patient definiert. In diesem Zustand sollten Medikamenten induzierte Stimmungsschwankungen, welche unter AD gesehen werden unterlassen werden.
- akute RC Episoden sollten in spezial Einheiten behandelt werden
  - es sollte auf die Langzeitbehandlung fokussiert werden
  - Psychoedukation sollte implementiert werden

Tabelle A: NICE Guidelines (Zusammenfassung)  
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE Clinical guideline 38). Bipolar Disorder.  
Downloaded from [www.nice.org.uk/CG038](http://www.nice.org.uk/CG038) 06.01.2007.

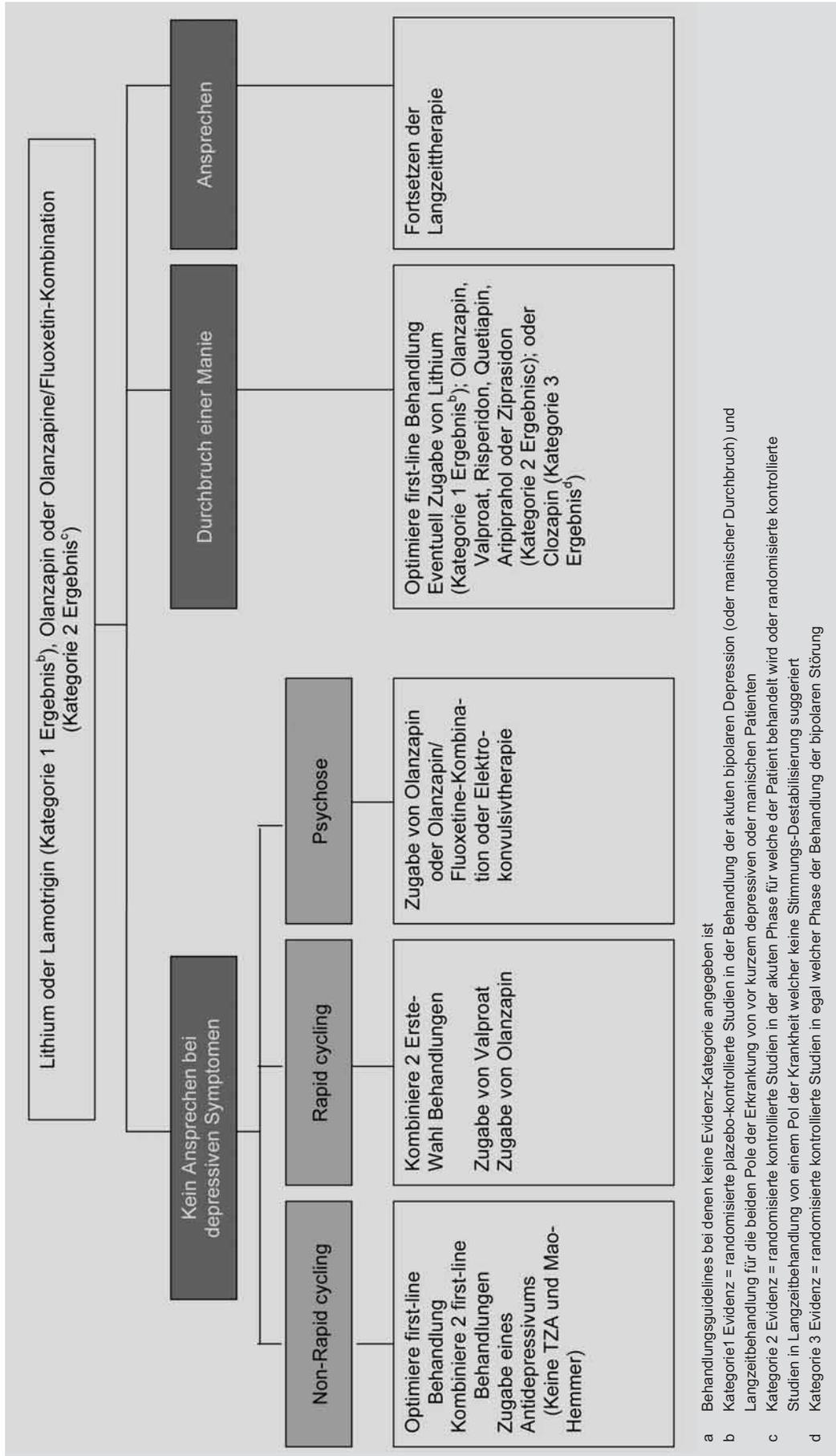


Tabelle B: Die Internationalen Guidelines zur Behandlung der bipolaren Depression (Calabrese et al. J Clin Psychiatry 2004)

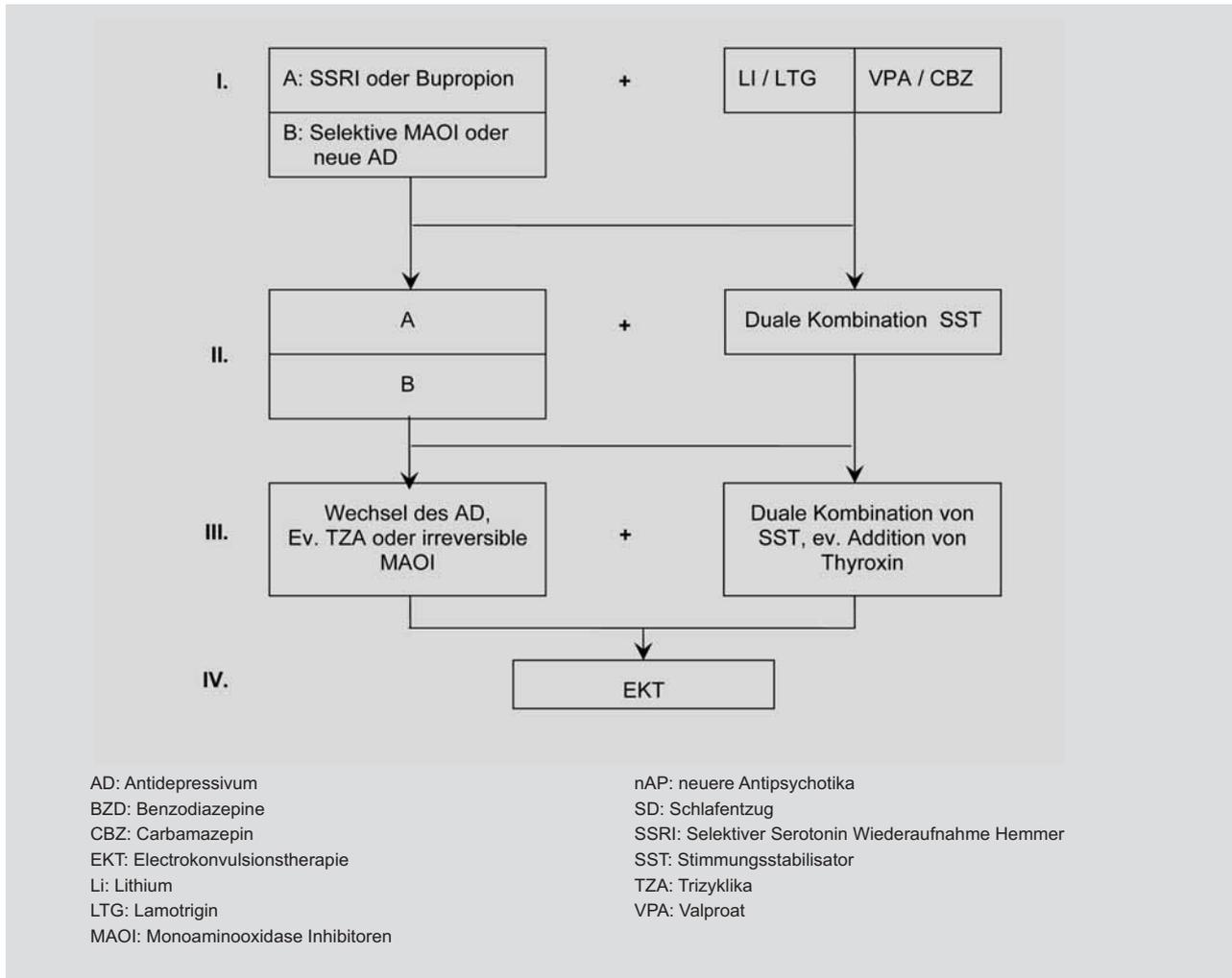


Tabelle C 1: Die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines 2002 (Grunze et al. World J Biol Psychiatry 2002)

Erhaltungstherapie				
<i>Bipolar I Störung ohne rapid cycling</i>	<i>Bipolar I Störung mit rapid cycling</i>	<i>Bipolar II Störung ohne rapid cycling</i>	<i>Bipolar II Störung mit rapid cycling</i>	<i>Schizoaffective Störung (bipolarer Typ)</i>
Lithium (A)	Kombination von Lithium mit Carbamazepin (C) oder Valproat (C)	Lithium (B)	Lamotrigin (C)	Lithium (C) In schizo-dominantem Typus: neuere Antipsychotika (A),
Manie-dominantem Typus: neuere Antipsychotika (speziell Olanzapin) (A), Depressions – dominantem Typus: Lamotrigin (A)	Mania-dominantem Typus: Lithium (C), Olanzapin (D) Depressions – dominantem Typus: Lamotrigin (D)	Carbamazepin (D)	Valproat (D)	Carbamazepin (C)
VPS (B)	Carbamazepin (D); Clozapin (D)	Lamotrigin (-), Valproat (-) Mit prominenter Depression: Moderne AD (-)	Carbamazepin (-), Lithium (-)	Valproat (D), Neuere Antipsychotika (-)
<p>Evidenz level A(-): In Abwesenheit suffizienter Daten, nur auf Expertenmeinung basierend</p> <p>Evidenz level B</p> <p>Evidenz level C</p> <p>Evidenz level D</p>				

Tabelle C 2: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)  
(Grunze et al. World J Biol Psychiatry 2002)

**Evidenzkategorien**

- Ia Evidenz von Metaanalysen aus randomisierten, kontrollierten Studien
- Ib Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
- IIa Evidenz aus mindestens einer kontrollierten Studie ohne Randomisierung
- IIb Evidenz von mindestens einer quasi experimentellen Studie anderen Typs
- III Evidenz aus nicht experimentellen deskriptiven Studien, wie Bsp. vergleichenden Studien, oder Case-Kontrollstudien
- IV Evidenz aus Expertenkomitees oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung von Autoritäten

**Empfehlungen**

- A Direkt auf Kategorie I basierend
- B Direkt basierend auf Kategorie II Evidenz, oder extrapolierten Empfehlungen aus Kategorie I Evidenz
- C Direkt basierend auf Kategorie III Evidenz, oder extrapolierten Empfehlungen von Kategorie I oder II Evidenz
- D Direkt basierend auf Kategorie IV Evidenz, oder extrapolierten Empfehlungen aus Kategorie I, II oder III Evidenz
- S Standard Therapie: diese Evidenz ist nicht strikt systematisch erhoben, aber repräsentiert einen wichtigen Konsens

**I Akute depressive Episode**

1. Wahl einer Initialtherapie
  - a. für Patienten die noch nicht auf eine Langzeittherapie eingestellt wurden
    - antidepressive Therapie mittels eines SSRI und eines antimanischen Agens (Lithium, Valproat oder eines Neuroleptikums) in Kombination (B). Eine Monotherapie mit AD wird nicht empfohlen (B).
    - Patienten mit einer psychotischen Symptomatik sollten zusätzlich ein Neuroleptikum dazubekommen (A)
    - Patienten mit hohem suizidalem Risiko, Psychose oder schwerster Depression während der Schwangerschaft sollen mit EKT behandelt werden (A)
    - Bei leichteren depressiven Symptomen eventuell Lamotrigin, Lithium oder Valproat (B)
    - Es gibt das Risiko der Induktion einer Manie, Hypomanie oder Rapid-Cycling bei Patienten mit Bipolar II Störung welche mit AD allein behandelt werden (S).
    - Interpersonelle Therapie oder kognitiv-behaviorale Therapie wenn vorhanden (B).
  - b. Für depressive Patienten welche eine Langzeitmedikation erhalten (depressiv break through)
    - Dosis der Medikamente nach Serumspiegel adjustieren (B)
    - Versichern, dass die Langzeitmedikation gegen manische switches schützt (Lithium, Valproat, Antipsychotikum) (A)
    - Wenn der Patient nicht auf die Medikation anspricht und speziell wenn depressive Symptome signifikant sind ein Antidepressivum dazugeben, oder ein anderes Antidepressivum wählen (A)
    - Die Wahl des Antidepressivum sollte ein SSRI sein (IA), es gibt auch bei den SSRI ein gewisses Risiko der Stimmungsinstabilität oder einen switch in die Manie zu induzieren (I). Neben dem krankheitsimmanenten natürlichen Verlauf als Ursache können AD in diesem Sinn wirksam sein (II). AD haben diese Nebenwirkung in weniger großem Ausmaß in der Kombination mit Lithium, Valproat oder einem Antipsychotikum (IIA).
    - Lamotrigin für bipolare Depression speziell wenn das Antidepressivum früher eine Stimmungsinstabilität bewirkte (A)
    - Trizyklische AD werden nicht empfohlen, da sie mit einem größeren switch Risiko verbunden sind (IA). Ausnahme allerdings mit sehr niedriger Evidenz in der therapieresistenten Depression (C).
  - c. Dauer der Therapie
    - Depressive Episoden im Rahmen der bipolaren Störung tendieren dazu kürzer zu sein als in der unipolaren Depression (I). Ein Absetzen kann nach 12 Wochen geschehen.
  - d. Therapieresistente Depression
    - Relative oder schwere Therapieresistenz kann bei bipolaren Patienten vorkommen (II), da es in diesem Bereich kaum Daten gibt werden die Therapieempfehlungen von unipolaren Patienten übernommen (D).

**II Akute gemischte Episode**

- AD sollten ausgeschlossen und abgesetzt werden (B)

Tabelle D: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology (Goodwin et al. J Psychopharmacology, 2003)

Akutbehandlung:	
<i>Depressive Episode</i>	
First-line-Optionen:	Lithium oder Lamotrigin
First-line-Option in schwereren Fällen:	Lithium + Antidepressivum
<i>Depressive "Breakthrough"-Episode</i>	
First-line-Option:	Dosisoptimierung
Second-line-Optionen: oder Paroxetin	Zusätzliche Gabe von Lamotrigin oder Bupropion
<i>Rapid cycling</i>	
First-line-Optionen:	Lithium oder Valproinsäure oder Lamotrigin oder eine Kombination dieser Mittel
<i>Rezidivprophylaxe</i>	
Lithium oder Valproinsäure	
Alternativen: Lamotrigin oder Carbamazepin oder Oxcarbazepin	
Falls eine vorherige akute Episode mit neueren Antipsychotika behandelt wurde: Antipsychotika sollten abgesetzt werden, es sei denn, sie wären zur Kontrolle einer persistierenden Psychose oder der Prophylaxe eines Rezidivs notwendig. Eine Rezidivprophylaxe mit einem neueren Antipsychotikum kann erwogen werden. „Bislang besteht [für dessen Wirksamkeit] keine unzweifelhafte Evidenz, wie es ähnlich auch für Lithium oder Valproinsäure der Fall ist.“	
<i>Affektive "Durchbruch"-Episoden</i>	
Zusätzliche Gabe eines anderen Rezidivprophylaktikums oder eines atypischen Antipsychotikums oder eines Antidepressivums	

Tabelle E: Guidelines zur Behandlung der bipolaren Depression der APA (APA 2002)

Klinik	Bevorzugte initiale Strategien	Alternative Strategien
Bipolar I		
Leichte bis moderate Depression	LTG Monotherapie LI Monotherapie	AD + LI LI + LTG AD + VP
Schwere nicht psychotische Depression	AD + LI LI + LTG LTG Monotherapie	LI Monotherapie AD + VP AD + nAP VP + LTG
Schwere psychotische Depression	AD + nAP LI + nAP LTG + nAP	VP + nAP
Depression mit Rapid Cycling oder AD induzierter Manie	LTG Monotherapie LI + LTG	LI Monotherapie VP + LTG LTG + nAP
Bipolar II		
Depression	LTG Monotherapie AD + LI	LI Monotherapie LI + LTG AD + VP

Tabelle F1: Initiale Therapie der bipolaren Depression

Klinik	Bevorzugte antidepressive Substanz	Alternative antidepressive Substanz
Kein Rapid Cycling oder AD induzierte Manie in der Anamnese	LTG Bupropion Citalopram Escitalopram Sertralin	Paroxetin Fluoxetin Venlafaxin Duloxetin Olanzapin – Fluoxetin -Kombination
Mit Rapid Cycling oder AD induzierte Manie in der Anamnese	LTG Bupropion	Olanzapin – Fluoxetin - Kombination Citalopram Escitalopram

Tabelle F2: Antidepressiv wirkende Substanzen für die bipolare Depression

Initiale Therapie	Bevorzugte Strategien	Alternative Strategien
SST Monotherapie	LTG Zugabe AD Zugabe	Wechsel auf LTG Psychotherapie Zugabe SST Zugabe
nAP Monotherapie	LTG Zugabe AD Zugabe	Wechsel auf LTG SST Zugabe Psychotherapie Zugabe*
AD + SST	LTG Zugabe Anderes AD	Wechsel auf LTG Psychotherapie Zugabe Wechsel auf anderes SST SST-Zugabe
AD + nAP	LTG Zugabe SST Zugabe	Wechsel auf anderes AD Wechsel auf LTG Psychotherapie Zugabe
LTG Monotherapie	SST Zugabe	AD Zugabe nAP Zugabe

\* kein Konsens (40% Firstline, 21% 3rd Line)

AD: Antidepressivum  
CBZ: Carbamazepin  
ECT: Elektrokonvulsionstherapie  
Li: Lithium  
LTG: Lamotrigin  
nAP: neuere Antipsychotika  
SST: Stimmungsstabilisator  
VPS: Valproinsäure

Tabelle F3: Inadequate Response auf initiale Strategie für bipolare Depression  
Bipolare Depression ohne Psychose: Strategien nach Partialresponse

Initiale Therapie	Bevorzugte Strategien	Alternative Strategien
SST Monotherapie	Zusatz von AD Zusatz von LTG Wechsel auf LTG	Wechsel auf ein anderes SST Zusatz von SST
nAP Monotherapie	Zusatz von LTG Zusatz von AD	Wechsel auf LTG Zusatz SST
AD + MS	Zusatz LTG Anderes AD	Wechsel auf LTG Wechsel auf anderes SST
AD + nAP	Zusatz LTG Zusatz SST	Zusatz nAP Wechsel auf LTG
LTG Monotherapie	Anderes AD Zusatz SST	Zusatz AD Zusatz nAP

Tabelle F4: Bipolare Depression ohne Psychose: Strategien nach Non- oder Teil- Response

Initiale Therapie	Bevorzugte Strategien	Alternative Strategien
SST + nAP	Zugabe AD Antipsychotika I.Gen Wechsel auf Antipsychotika II. Gen. Zugabe oder Wechsel auf EKT	Wechsel auf anderes nAP Wechsel auf anderen SST Zugabe eines anderen SST
AD + SST + nAP	Zugabe oder Wechsel auf EKT Wechsel auf anderes AD Wechsel auf nAP.	Wenn nAP Wechsel auf anderes nAP Wechsel auf anderes SST

Tabelle F5: Bipolare Depression mit Psychose: Strategien nach inadäquater initialer Response

Initiale Behandlung	Bevorzugte Kontinuations- behandlung	Alternative Strategien
AD + nAP	Zugabe von Psychotherapie	Ausschleichen und Absetzen des AD mit Fortsetzung des NL Fortsetzung derselben Medikation in derselben Dosierung
AD + SST	Fortsetzung der selben Medikation in der selben Dosis Ausschleichen und Absetzen des AD mit Fortsetzung des SST Zugabe Psychotherapie	Fortsetzung der selben Medikation in reduzierter Dosierung
nAP + SST	Ausschleichen und Absetzen des nAP und Fortsetzen des SST Zugabe Psychotherapie	Fortsetzung der selben Medikation in der selben Dosierung Fortsetzung der selben Medikation in reduzierter Dosierung
AD + LTG	Fortsetzen LTG und Ausschleichen und Absetzen des AD	Zugabe Psychotherapie Fortsetzung der selben Medikation in der selben Dosierung
SST+ LTG	Fortführen der selben Medikation in der selben Dosis	Zugabe Psychotherapie
nAP + LTG	Fortführen der selben Medikation in der selben Dosis	Zugabe Psychotherapie Fortsetzung LTG und Ausschleichen und Absetzen des nAP Fortsetzung der selben Medikation in reduzierter Dosierung

Tabelle F6: Erhaltungstherapie nach initialer depressiver Episode bei Bipolar I Störung

Bevorzugte Erhaltungstherapie	Alternative Strategien
SST Monotherapie LTG Monotherapie LTG + SST	AD + SST Kombination 2 SST

Tabelle F7: Erhaltungstrategie nach einer depressiven Episode in der Bipolar II Störung

Initiale Erhaltungs-therapien	Depression ohne Rapid Cycling		Depression mit Rapid Cycling	
	Bevorzugte Strategie	Ebenfalls in Betracht zu ziehen	Bevorzugte Strategie	Ebenfalls in Betracht zu ziehen
MS Monotherapie	Zusatz von LTG Zusatz von AD	Zusatz Psychotherapie Zusatz MS	Zusatz LTG Zusatz SST*	Zugabe Psychotherapie Zugabe nAP
nAP Monotherapie	Zusatz LTG Zusatz MS Zusatz AD	Zusatz Psychotherapie	Zugabe LTG Zugabe SST	Zugabe Psychotherapie
LTG Monotherapie	Zusatz SST	Zusatz Psychotherapie Zusatz AD	Zugabe SST	Zugabe Psychotherapie Zugabe NL
SST + nAP	Zusatz LTG Zusatz AD	Zusatz Psychotherapie Zusatz SST	Zugabe LTG	Zugabe Psychotherapie Zugabe MS
SST + AD	Zusatz LTG	Wechsel auf anderes AD Zusatz Psychotherapie Zusatz NL Wechsel oder Zusatz von anderem MS	Zugabe LTG	Zugabe Psychotherapie Zugabe MS Zugabe NL Wechsel auf anderes AD
LTG + SST	Zusatz AD	Zusatz Psychotherapie Zusatz nAP Wechsel oder Zusatz eines anderen MS		Zugabe Psychotherapie Zugabe SST Zugabe nAP
LTG + nAP	Zusatz AD Zusatz SST	Zusatz Psychotherapie	Zugabe SST	Zugabe Psychotherapie Zugabe AD

\* Sehr hohe Second Line Wahl (von mehr als 2/3 der Experten als Firstline gerankt)

Tabelle F8: Therapie von depressiven Durchbrüchen

Tabelle F: The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder (Sachs et al 2000)

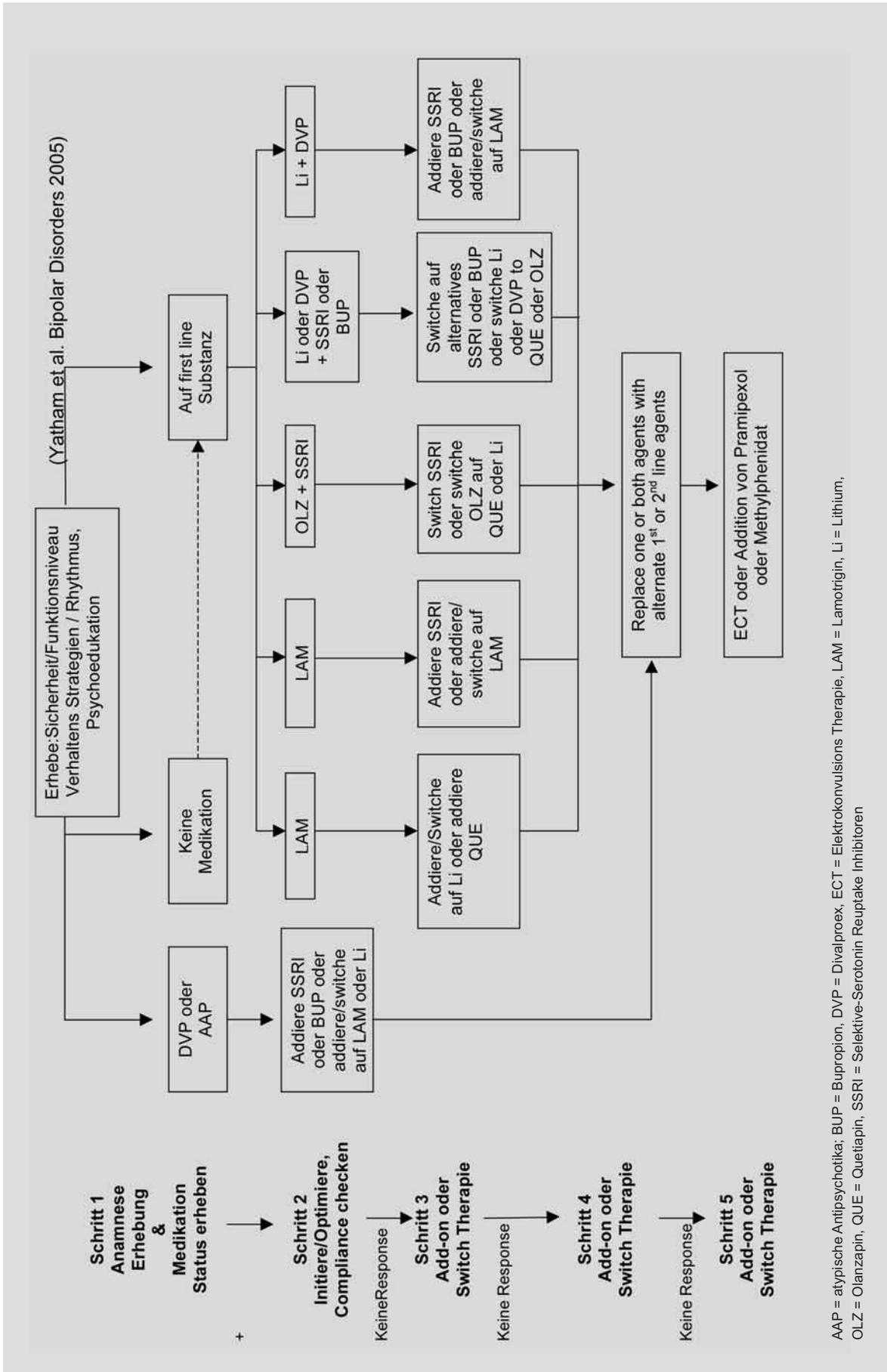


Tabelle G: CANMAT-Guidelines

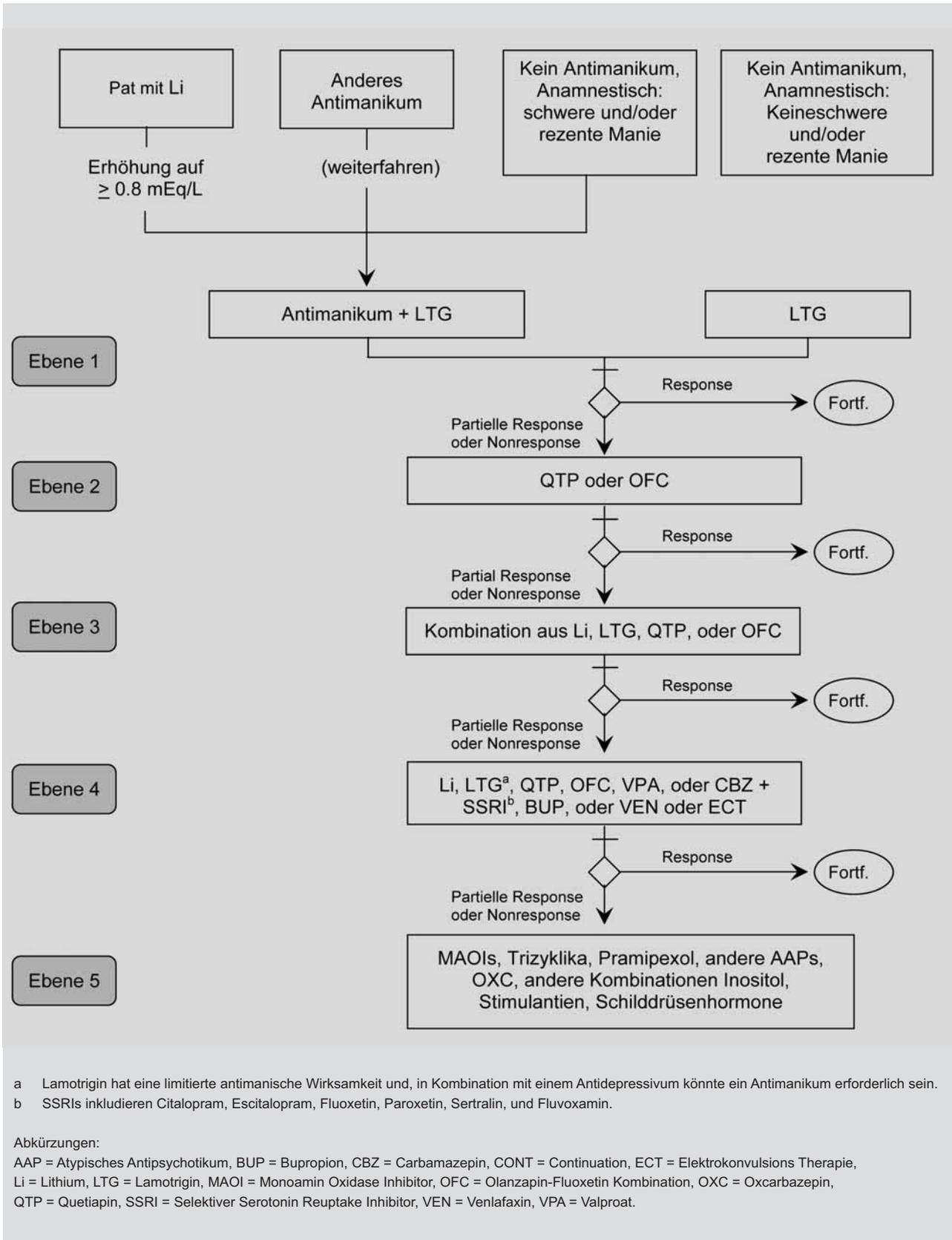


Tabelle H: The Texas Implementation of Medication Algorithms: Update to the Algorithms for Treatment of Bipolar I Disorder. (TIMA Guidelines) (Suppes et al. J Clin Psychiatry 2005)

# Rationale für eine Kombinationstherapie von Antikonvulsiva bei bipolaren Störungen

Andreas Conca<sup>1,2</sup>, Renate Grohmann<sup>3</sup>, Jan Di Pauli<sup>1,2</sup>  
und Armand Hausmann<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> AG der ÖGPP für Spezielle Biologische Verfahren in der Psychiatrie

<sup>2</sup> Landes- Krankenhaus Rankweil, Abteilung für Psychiatrie I, Rankweil

<sup>3</sup> Psychiatrische Klinik der LMU München

<sup>4</sup> 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 ( $\geq 3$  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 <sup>+</sup>
K <sup>+</sup> Permeabilität	+/+	+			-
Na <sup>+</sup> Permeabilität	+/-	-	-	-	-
Cav <sup>++</sup> 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 <sup>++</sup> )
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., Dzierko 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 ED<sub>50</sub> für CBZ von 7,5 mg/kg dem 1,5 fachen der ED<sub>50</sub> (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 ED<sub>50</sub> und TD<sub>50</sub>; (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 (ED<sub>50</sub> 10,6mg/kg und TD<sub>50</sub> 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 Topiramate, 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 Untersuchungen 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 cyclers, 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 prädiagnostischem 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-Flechtnner 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 Gabapentin-gruppe [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  $\geq 16$ . Erwähnenswert ist, das 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  $\beta$  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 cycler 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 Fallberichte 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 pentylentetrazol 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

# Bipolare Störung und manisch-depressive Erkrankungen im Internet

Michaela-Elena Seyringer<sup>1</sup>, Beate Schrank<sup>1,2</sup>, Peter Berger<sup>1</sup>,  
Heinz Katschnig<sup>1,2</sup> und Michaela Amering<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie, Medizinische Universität Wien

<sup>2</sup> Ludwig-Boltzmann-Institut für Sozialpsychiatrie, Wien

## Schlüsselwörter:

Bipolare Störung – Manisch-depressive Erkrankung – Internet – e-mental health

## Keywords:

Bipolar disorder – manic-depressive disorder – internet – e-mental health

## Bipolare Störung und manisch-depressive Erkrankung im Internet

**Anliegen:** Das Internet ist heute eine wichtige Quelle für Information und Meinungs austausch für Patienten und übt einen bedeutenden Einfluss auf deren krankheitsbezogenes Verhalten aus. Dafür ist die Qualität von Internetinformation von entscheidender Bedeutung. Die vorliegende Studie untersucht die Qualität deutschsprachiger Internetinformation zum Thema „bipolare Störung“ und „manisch-depressive Erkrankung“. **Methode:** Die ersten 100 Suchergebnisse mit den Begriffen „bipolare Störung“ sowie „manisch-depressive Erkrankung“ der Internet-suchmaschine Google wurden bezüglich inhaltlicher und formaler Kriterien ausgewertet. **Ergebnisse:** Qualitativ hochwertigere Informationen konnten bei den Homepages zum Terminus „manisch-depressive Erkrankung“ häufiger gefunden werden als

zum Begriff „bipolare Störung“. Dies galt bezüglich differenzierter Information zur Ursache sowie zum Wesen (Symptome und Diagnose) der Erkrankung, während beim Begriff „bipolare Störung“ mehr Ergebnisseiten zu schulmedizinisch anerkannten Therapien vorkamen. **Schlussfolgerungen:** Es ist notwendig, die Informationen zum Thema „bipolare Störung“ im Internet zu verbessern bzw. den Terminus ebenso zu etablieren wie seinen Vorgänger der „manisch-depressiven Erkrankung“.

## Bipolar Disorder and Manic-depressive Disorder on the Internet

**Objective:** The internet is an important source of information and exchange for patients and can exert considerable influence on their health-related behaviours and decisions. This makes the quality of information on the internet an important factor. The present study analyzes the quality of German-language internet information on “bipolar disorder” and “manic-depressive disorder”. **Methods:** Two separate searches were conducted with the terms “bipolar disorder” and “manic-depressive disorder”, using the Google search engine set to produce only German hits. The quality of the first hundred resulting sites was assessed according to a range of criteria considering form and content. **Results:** Comprehensive information

on the nature of the illness (such as symptoms and diagnosis) was provided more frequently by sites resulting from the search term “manic-depressive disorder”. The term “bipolar disorder” produced more results offering information on evidence-based therapeutic strategies. **Discussion:** It is necessary to improve the available internet information on the term “bipolar disorder”, and to establish the term as firmly as its predecessor, the term “manic-depressive disorder”.

## Einleitung

Eine im Jahr 2005 in Deutschland durchgeführte Untersuchung hat gezeigt, dass nur 4,6 % der Allgemeinbevölkerung mit dem Begriff „bipolare Störung“ eine psychische Krankheit in Verbindung bringen. Ein Grossteil der Menschen sieht darin eher völlig psychiatriefremde Bedeutungen, wie etwa die Eisschmelze am Nord- und Südpol, eine Schlechtwetterfront oder eine andere Bezeichnung für einen elektrischen Kurzschluss [1]. Das bedeutet, dass das Ersetzen des Krankheitsbegriffs von „manisch-depressiver Erkrankung“ durch den Begriff „bipolare Störung“ mit der Einführung von DSM-III und ICD-10 die Allgemeinbevölkerung in der BRD – und dasselbe gilt wahrscheinlich für andere deutschsprachige Länder – noch nicht erreicht hat.

Elektronische Medien können als effizientes Instrumentarium fungieren, um Informationsbeschaffung auf dem Gebiet der Psychiatrie zu gewährleisten und können für PatientInnen sowie Angehörige eine größere Auswahl an Informations- und Behandlungsmöglichkeiten bereitstellen, als bisher möglich war [2]. Der Begriff „E-mental health“ – Überbegriff für psychiatrierelevante Kommunikation im Internet – tritt derzeit in vielfältigen Erscheinungsformen auf [3]. Medizinisch fundiertes Wissen ist nicht mehr ausschließlich professionellen Helfern vorbehalten, in Zukunft sollten diese auch in einer Beraterfunktion ihren bereits vorinformierten Patienten zur Seite stehen [4]. PatientInnen, die Internet Informationen mit zu ihren ÄrztInnen nahmen, beschreiben die Auswirkung eines Sprechens über Internetinhalte zumeist als positiv für die Beziehung und den Kommunikationsstil. Wenn PatientInnen allerdings das Gefühl haben, dass ihre ÄrztInnen herausgefordert oder ablehnend reagieren, kann das einen schädlichen Einfluss auf die Beziehung haben [5, 6]. Um auf von PatientInnen präsentierten Internetinhalte adäquat reagieren zu können, und diese Informationsquelle besser in die tägliche Praxis der PatientInnenaufklärung integrieren zu können ist es wichtig für Ärzte, einen Überblick darüber zu haben, welche Information im WWW angeboten wird. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Informationsqualität zu den Begriffen „manisch-depressive Erkrankung“ und „bipolare Störung“ im Internet zu analysieren und zu vergleichen. Für den deutschsprachigen Raum existiert solch einen Überblick bereits für Internetinformationen zum Thema Schizophrenie bzw. Psychose [7].

## Material und Methode

Für die Internetrecherche wurde die derzeit meistgenutzte Suchma-

schine Google verwendet. Die Suche wurde auf deutschsprachige Ergebnisseiten eingeschränkt. Es wurden im November 2005 die Begriffe „bipolare Störung“ sowie „manisch-depressive Erkrankung“ eingegeben. Die jeweils ersten hundert auf der Liste der Ergebnisseiten wurden von zwei erfahrenen und zwei in Ausbildung stehenden PsychiaterInnen gemeinsam gesichtet und im Konsens anhand einer Reihe von Kriterien bewertet, die in Anlehnung an die Kriterien zur Evaluation von Gesundheitsinformationen im Internet ausgewählt und bereits in einer früheren Studie erfolgreich angewendet wurden [8, 9].

- (1) *Grundlegende Informationen zur Krankheit* z.B. Symptome, Diagnosestellung, Ursachen und Verlauf wurden als differenziert (umfassend) oder arbiträr (auf Teilaspekte konzentriert) bewertet.
- (2) *Informationen über Therapiemöglichkeiten* wurden als (a) schulmedizinisch anerkannte oder (b) alternative Therapiemöglichkeiten klassifiziert. Bei den schulmedizinischen Therapiemöglichkeiten wurden zudem folgende Bereiche getrennt erfasst: (a) medikamentöse Therapie, (b) Psychotherapie, (c) Soziotherapie.
- (3) *Qualitative Aspekte der Information*: Die Inhalte wurden klassifiziert als (a) evidenzbasiert/schulmedizinisch, (b) alternativ/esoterisch, (c) antipsychiatrisch, (d) aktuell, (e) veraltet, (f) subjektiv (z.B. persönliche Meinungen, Erfahrungsberichte etc.) und/oder (g) objektiv (frei von persönlichen Bewertungen).
- (4) *Internetanbieter*: Erfasst wurde die Quelle der Internetseite
- (5) *Interaktionsmöglichkeit*: Erfasst wurde, ob die Möglichkeit zu persönlicher Interaktion für die InternetnutzerInnen bestand oder nicht. Bei Foren oder Chats

wurde das Vorliegen professioneller Betreuung, bei der Möglichkeit persönlicher Anfragen an professionelle HelferInnen deren Kostenpflichtigkeit und Publikationsstatus (öffentliche oder persönliche Antworten) erfasst.

- (6) *Weiterführende Links und Kontaktmöglichkeit* wurden nach Anbietern geordnet und auf Kontaktstellen für Betroffene und/oder Angehörige überprüft.
- (7) *Verkauf*: Erfasst wurde, ob die Internetseite primär dem Verkauf bestimmter Angebote diente. Das Angebot kostenpflichtiger Therapien via Internet wurde getrennt ermittelt.

Seiten, die sowohl Ergebnis der Suche mit dem Begriff „bipolare Störung“ als auch mit dem Begriff „manisch-depressive Erkrankung“ waren, wurden einmal in jeder der beiden Suchergebnis-Listen in die Auswertung einbezogen. Sich wiederholende Seiten innerhalb einer Suchergebnis-Liste wurden nur einmal in die Auswertung aufgenommen.

## Ergebnisse

Die ersten hundert Treffer der Recherche ergaben 74 auswertbare Seiten zum Terminus „bipolare Störung“ und 73 zu „manisch-depressive Erkrankung“ (MDK). Die übrigen Seiten waren innerhalb einer Kategorie doppelt vorhanden oder konnten zum Zeitpunkt der Auswertung nicht geöffnet werden. Nur 15 Seiten waren Ergebnis der Suche mit beiden Begriffen.

### *Grundlegende Informationen zur Krankheit*

Arbiträre Informationen zum Erscheinungsbild der Störung kamen insgesamt häufiger vor als differen-

zierte. Dieses Verhältnis kommt durch ein Überwiegen der Seiten mit arbiträren Informationen (41,9 %) gegenüber differenzierten (25,7 %) beim Begriff der „bipolaren Störung“ zustande, während bei der manisch-depressiven Erkrankung die differenzierten Informationen leicht überwiegen (35,6 % versus 32,9 %). Differenzierte Informationen zur Ursache der Erkrankung konnten mehr als doppelt so häufig bei Webseiten zum Begriff „manisch-depressive Erkrankung“ (32,9 %) gefunden werden als bei denen, die Ergebnis der Suche mit dem Begriff „bipolare Störung“ waren (14,9 %). Umgekehrt verhielt sich das Verhältnis bei der arbiträren Information zur Ursache der Erkrankung, hier war ein mehr als doppelt so hoher Prozentsatz beim Begriff „bipolare Störung“ (21,6 %) zu finden als beim Terminus „manisch-depressive Erkrankung“ (9,6 %).

	bipolare Störung Ergebnisseiten (n=74)		Manisch- depressive Erkrankungen Ergebnisseiten (n=73)		Ergebnisseiten gesamt (n=147)	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
differenzierte Informationen zur Ursache der Erkrankung	11	14,9	24	32,9	35	23,8
arbiträre Informationen zur Ursache der Erkrankung	16	21,6	7	9,6	23	15,6
differenzierte Informationen zum Wesen der Erkrankung	19	25,7	26	35,6	45	30,6
arbiträre Informationen zum Wesen der Erkrankung	31	41,9	24	32,9	55	37,4

Tabelle 1: Informationen zu Ursache und Wesen (Symptome, Diagnose) der Erkrankung

### Informationen über Therapiemöglichkeiten

Was Therapiemöglichkeiten betrifft, so enthielten insgesamt 63,5 % aller Ergebnisseiten zum Begriff bipolare Störung Information über schulmedizinisch anerkannte Interventionen, im Vergleich zu 57,5 % der Ergebnisse der MDK-Suche.

Die insgesamt am häufigsten beschriebene Therapieform war die medikamentöse Therapie. Informationen darüber kamen unter den Ergebnissen beider Suchen in etwa gleich oft vor (in 56,7 % und 56,2 % der Seiten). Information zu psychotherapeutischen und soziotherapeutischen Interventionen waren auf insgesamt 36 % bzw. 26,5 % der ausgewerteten Internetseiten zu finden, wobei die MDK-Ergebnisseiten in beiden Kategorien mehr Ergebnisse lieferten. Alternativmedizinische Therapiestrategien wurden nur auf 9 Seiten zum Begriff „manisch-depressive Erkrankung“ und 2 Seiten zum Begriff „bipolare Störung“ erwähnt.

	bipolare Störung Ergebnisseiten (n=74)		Manisch- depressive Erkrankungen Ergebnisseiten (n=73)		Ergebnisseiten gesamt (n=147)	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Schulmedizinisch- anerkannte Therapie	47	63,5	42	57,5	89	60,5
- Soziotherapie	17	22,9	22	30,1	39	26,5
- Psychotherapie	23	31	30	41	53	36
- Medikamentöse Therapie	42	56,7	41	56,2	83	56,5
Alternative Therapie	2	2,7	9	12,3	11	7,5

Tabelle 2: Informationen zur Therapie der Erkrankung

### Internetanbieter/Quelle

Bei beiden Begriffen fungierten Zeitungen (insgesamt 10,9 %) als häufigste Quelle. Beim Begriff der „manisch-depressiven Erkrankung“ kamen staatliche Gesundheitsorganisationen als ebenso häufiger Anbieter

der ausgewerteten Homepages hinzu (10,9 %). Professionelle sowie private Einzelpersonen, Internet-Gesundheitsportale und Nachschlagewerke folgten bei beiden Begriffen als weitere häufige Informationsquellen. Psychiatriefremde Hauptthemen (Homepages welche nicht vorderran-

Quelle	bipolare Störung Ergebnisseiten (n=74)		Manisch-depressive Erkrankung Ergebnisseiten (n=73)		Ergebnisseiten gesamt (n=147)	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Staatliche Gesundheitsorganisation	5	6,7	8	10,9	13	8,8
Anerkannte Berufsvereinigung	3	4	2	2,7	5	3,4
Pharmafirma	2	2,7	4	5,4	6	4
Wissenschaftliche Publikation	2	2,7	0	0	2	1,3
Prof. Einzelperson	6	8,1	7	9,6	13	8,8
Verein von/für Profis	0	0	2	2,7	2	1,4
Verein von/für Betroffene	1	1,3	0	0	1	0,7
Verein von/für Angehörige	0	0	1	1,4	1	0,7
Zeitung	8	10,8	8	10,9	16	10,9
Rundfunk/Fernsehen	4	5,4	0	0	4	2,7
Private Einzelperson	7	9,4	6	8,2	13	8,8
Diskussionsforum	6	8,1	3	4,1	9	6,1
Selbsthilfegruppe Angehörige	0	0	0	0	0	0
Selbsthilfegruppe Betroffene	3	4	0	0	3	2
Internet-Gesundheitsportal	6	8,1	7	9,6	13	8,8
Esoterische/alternative Seite	0	0	1	1,4	1	0,7
Nachschlagewerk	6	8,1	5	6,8	11	7,5
Internet-Versandhaus	0	0	1	1,4	1	0,7
Verein Betroffene/Profis/Angeh.	1	1,3	1	1,4	2	1,4
Linkservice	2	2,7	6	8,2	8	5,4
Verlag	1	1,3	1	1,4	2	1,4
Fachzeitschrift	4	5,4	2	2,7	6	4
Universität	5	6,7	5	6,8	10	6,8
Nicht klar ersichtlich	2	2,7	3	4,1	5	3,4

Tabelle 3: Internetanbieter

gig das Ziel hatten, Auskunft über psychiatrische Krankheitsbilder bereitzustellen) fanden sich etwas häufiger unter dem Begriff manisch-depressive Erkrankung (6,8 %) als unter dem Begriff bipolare Störung (5,4 %). Der Begriff „manisch-depressiv“ stand dabei (meist fungieren privaten Einzelpersonen als Anbieter) oftmals als Synonym des von Goethe stammenden „himmelhoch jauchzend – zu Tode betrübt“.

#### *Qualitative Aspekte der Information*

Evidenzbasierte/schulmedizinische Inhalte fanden sich häufiger unter den MDK-Treffern (76,7 % im Gegensatz zu 68,9 %). Alternative und esoterische Inhalte waren insgesamt selten (3,4 %). Antipsychiatrische Inhalte wurden von einer Seite zum Suchbegriff „bipolare Störung“ vermittelt.

#### *Interaktionsmöglichkeit*

Ein Forum oder eine Möglichkeit zum Chat boten 22,9 % der Seiten zur „bipolaren Störung“ und 20,5 % zur „manisch-depressiven Erkrankung“. Eine professionelle Betreuung der Foren/Chatrooms, sowie die Möglichkeit, Profis online zu kontaktieren und Antworten zu erhalten (mit oder ohne öffentliche Publikation) bestand bei den zu beiden Suchbegriffen ausgewerteten Homepages gleich häufig. Bei keiner der Seiten waren persönli-

Qualität der Information	bipolare Störung Ergebnisseiten (n=74)		Manisch-depressive Erkrankung Ergebnisseiten (n=73)		Ergebnisseiten gesamt (n=147)	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Evidenzbasierte/schulmedizinische Inhalte	51	68,9	56	76,7	107	72,8
Alternative/esoterische Inhalte	1	1,3	4	5,5	5	3,4
Antipsychiatrische Inhalte	1	1,3	0	0	1	0,7
Seite enthält subjektive Inhalte	20	27	10	13,7	30	20,4
Seite enthält objektive Inhalte	53	71,6	58	79,4	111	75,5

Tabelle 4: Inhaltliche Qualität der gefundenen Seiten

Links	bipolare Störung Ergebnisseiten (n=74)		Manisch-depressive Erkrankung Ergebnisseiten (n=73)		Ergebnisseiten gesamt (n=147)	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
insgesamt	34	45,9	32	43,8	66	44,9
staatliche Gesundheitsorganisation	20	27	16	21,9	36	24,5
anerkannte Berufsvereinigung	12	16,2	17	23,3	29	20
Pharmafirma	9	12,2	8	10,9	17	11,6
wissenschaftliche Publikation/Fachbuch	22	29,7	28	38,4	50	34
Prof. Einzelperson	16	21,6	15	20,5	31	21
Verein von/für Profis	16	21,6	17	23,3	33	22,4
Betroffenen-Verein	14	18,9	20	27,4	34	23,1
Angehörigen-Verein	12	16,2	18	24,7	30	20,4
Zeitung	5	6,7	5	6,8	10	6,8
Private Einzelperson	10	13,5	11	15	21	14,3
Diskussionsforum	22	29,7	20	27,4	42	28,6
Selbsthilfegruppe Angehörige	14	18,9	17	23,3	31	21
Selbsthilfegruppe Betroffene	16	21,6	22	30,1	38	25,8
Internet-Gesundheitsportal	11	14,9	12	16,4	23	15,6
Ärzte und Datenbanken mit eingetragenen Profis	11	14,9	13	17,8	24	16,3
esoterische/alternative Seite	1	1,3	0	0	1	0,7

Tabelle 5: Informationen zu angebotenen Links

che oder öffentlich publizierte Anfragen kostenpflichtig. Angeboten wurde die Möglichkeit zur Interaktion vor allem von Diskussionsforen und professionellen sowie privaten Einzelpersonen.

#### *Weiterführende Links und Kontaktmöglichkeit*

Die Suche bezüglich Links zu anderen Seiten zum Thema der betreffenden Krankheiten ergab in etwa eine gleich hohe Prozentzahl

für beide Suchbegriffe. Insgesamt konnten in 44,9 % der ausgewerteten Seiten Links gefunden werden. Externe Links führten am häufigsten zu wissenschaftlichen Publikationen und Fachbüchern (34 %), Diskussionsforen (28,6 %), Selbsthilfegrup-

pen für Betroffene (25,8 %) und staatlichen Gesundheitsorganisationen (24,5 %).

Bezüglich der Informationen speziell für Angehörige konnte bei den MDK-Ergebnisseiten ein höherer Prozentsatz gefunden werden (26 % beim Suchbegriff „manisch-depressiv“ und 9,5 % bei „bipolare Störung“). Informationen zu Kontaktstellen und Adressen für Betroffene und Angehörige waren ebenfalls häufiger unter den Ergebnisseiten zum Begriff „manisch-depressive Erkrankung“ zu finden.

### Verkauf

Insgesamt 7 Seiten zielten darauf ab, ein bestimmtes Service/Angebot zu verkaufen (4 MDK-Ergebnisseiten und 3 bipolare Störung- Ergebnisseiten). Nur eine Homepage zu beiden Begriffen bot Therapie direkt via Internet an. Dabei handelte es sich um den Internetauftritt einer professionellen Einzelperson beim Suchbegriff „bipolare Störung“.

### Diskussion

Wie dies bereits für die deutschsprachige Internetinformation zum Begriff Psychose bzw. Schizophrenie zuvor [7] festgestellt wurde, zeigte auch die vorliegende Untersuchung zum Thema bipolare Störung/MDK, dass Informationen dazu aus dem Internet von sehr unterschiedlicher Qualität sind. Evidenzbasierte/schulmedizinische Inhalte fanden sich für unsere Diagnosegruppe in 72,8 %, während es für die Diagnosegruppe Schizophrenie/Psychose nur 44,7 % waren [7]. Fundierte Informationen zu schulmedizinisch anerkannten Therapien wurden auf mehr als der Hälfte der Seiten angeboten und kamen auf Seiten, die Ergebnis der Suche mit dem Begriff bipolare Störung waren, tendenziell etwas häufiger vor. Im Vergleich dazu konnten

bei der Diagnosegruppe Schizophrenie/Psychose Informationen zu schulmedizinisch anerkannten Therapien beim Begriff Schizophrenie in 46,3 % und beim Begriff Psychose in 22,8 % der ausgewerteten Homepages gefunden werden. Arbiträre Informationen waren sowohl bezüglich Ursache als auch Wesen der Erkrankung häufiger bei den Ergebnisseiten zum Begriff „bipolare Störung“ vorhanden. Differenzierte Informationen zur Ursache der Erkrankung gab es eindeutig häufiger (mehr als doppelt so oft) beim Terminus „manisch-depressive Erkrankung“. Auch im Bezug auf differenzierte Informationen zu Symptomen und Diagnose der Krankheit, waren Homepages zur „manisch-depressiven Erkrankung“ prozentuell noch häufiger vertreten.

Im Bezug auf die jeweiligen Anbieter der ausgewerteten Internetseiten ist erstaunlich, dass bei beiden Begriffen Zeitungen als häufigste Quelle fungierten. Diese erreichten hier doch einen deutlich höheren Prozentsatz als zum Beispiel das Informationsangebot welches durch Vereine von und für Profis, Betroffene oder Angehörige oder Selbsthilfegruppen im Internet vertreten wurde. Auch Universitäten und wissenschaftliche Publikationen waren im Vergleich zu Zeitungen seltener die Informationsquelle.

Für die hier untersuchte diagnostische Kategorie ist dies aus mehreren Gründen von besonderer Bedeutung. Das Ersetzen des Krankheitsbegriffs von „manisch-depressiver Erkrankung“ durch „bipolare Störung“ mit der Einführung von DSM-III und ICD-10, der jedoch in der Praxis stattfindende weitere Gebrauch von beiden Begriffen, dürfte für Patienten irritierend gewesen sein, sodass der neue Begriff „bipolare Störung“ im Zusammenhang mit einer psychischen Erkrankung noch nicht dementsprechend Fuß fassen konnte.

Die Tatsache, dass auch heute noch im Internet, als leicht zugänglicher und stark genutzter Informa-

tionsquelle, der Begriff bipolare Störung weniger qualitativ hochwertige Information liefert als der alte diagnostische Begriff der manisch-depressiven Erkrankung, unterstreicht diese Problematik weiter und mag einer adäquaten Aufklärung im Wege stehen.

Es steht außer Frage, dass in der beschränkten Zeit, die in der täglichen Praxis für die Aufklärung von PatientInnen und Angehörigen zur Verfügung steht, niemals so ausführliche und umfassende Information vermittelt werden kann, wie dies durch das Internet geschieht. Es scheint daher sinnvoll und auch hilfreich für professionelle HelferInnen, das Internet in psychoedukative Bemühungen mit einzubeziehen. Dabei sollten die qualitativen Unterschiede der Internetinformation bedacht werden, wenn man sich in der Praxis der PatientInnenaufklärung für einen der beiden Begriffe entscheidet.

Bezüglich der Unterschiede in der Qualität der Information zu den Begriffen „bipolare Störung“ und „manisch-depressive Erkrankung“ kann zusammenfassend gesagt werden, dass zum älteren Begriff der „manisch-depressiven Erkrankung“ derzeit im WWW noch vermehrt qualitativ hochwertigere Information zu finden ist. Dies bezieht sich vor allem auf Information zu Ursachen und zum Wesen der Erkrankung aber auch auf die Aufklärung über aktuelle Therapieangebote sowie die Angehörigeninformation.

Die im Internet angebotene Information unterliegt einem stetigen Wandel. Die hier vorgestellte Untersuchung soll daher als Momentaufnahme gesehen werden, als Feststellung eines Ausgangspunktes vor dem in weiterer Folge auch qualitative Veränderungen von Internetangeboten betrachtet werden können. Da „E-mental health“ mittlerweile ein wichtiger Bestandteil in der Psychiatrie geworden ist, und es sehr wahrscheinlich ist, dass das Medium Internet auch weiterhin an Bedeutung

gewinnen wird, ist es wichtig, sich den daraus resultierenden Forschungsfragen mit zunehmendem Einsatz zu widmen. Weder ist es möglich noch wünschenswert, dass die Online-Psychiatrie das persönliche Gespräch von Ärzten, Patienten und Angehörigen ersetzt, jedoch stellt dieses Medium eine wichtige Erweiterung der psychiatrischen Kommunikation dar [3].

## Literatur

- [1] Angermeyer MC., H. Matschinger: "Was ist eine bipolare Störung?". *Psychiat Prax* 32, 289-291 (2005)
- [2] McLaren Paul. The future of Telepsychiatry in Europe. *Neuropsychiatrie*, 18, 59-63 (2004)
- [3] Sulzenbacher H., Bullinger A.H., De las Cuevas C., Meise U. Die Psychiatrie im Internet und das Internet in der Psychiatrie-ein neues Medium und seine Auswirkungen. *Neuropsychiatrie*, 20, 273-278 (2006)
- [4] Meise U., Sulzenbacher H., Bullinger A.H.: Potential Constraints and Obstacles relevant to the Introduction of e-Mental Health and Telepsychiatry. *Neuropsychiatrie*, 18, 109-111 (2004)
- [5] Danielle Blanch, Christopher Sciamanna, Heather Lawless, Joseph Diaz. Effect of the Internet on the Doctor-Patient Relationship: A Review of the Literature. *The Journal on Information Technology in Healthcare*, 3(3):179-201 (2005)
- [6] Murray E, Lo B, Pollack L, Donelan K, Catania J, White M, Zapert K, Turner R. The Impact of Health Information on the Internet on the Physician-Patient Relationship – Patient Perceptions. *Archives of Internal Medicine*, 163:1727-1734 (2003)
- [7] Schrank B., Seyringer M-E., Berger P., Katschnig H., M. Amering: Schizophrenie und Psychose im Internet, *Psychiat Prax*, 33, 277-281 (2006)
- [8] MarketResearch.com, Who is Looking for Health Information Online? – A Segmentation Analysis of the Online Consumer (2002) <http://www.marketresearch.com/product/display.asp?productid=814557&SID=11292372-342044796-349142696&kw=internet%09uk>
- [9] Kim P., Eng TR., Deering MJ., Maxfield A., Published criteria for evaluating health related web sites: review. *BMJ*, 318:647-649 (1999)

Univ.-Prof. Dr. Michaela Amering  
 Universitätsklinik für Psychiatrie und  
 Psychotherapie, Klinische Abteilung  
 für Sozialpsychiatrie  
 Medizinische Universität Wien  
[michaela.amering@meduniwien.ac.at](mailto:michaela.amering@meduniwien.ac.at)

## Frauengesundheit – Ein Leitfaden für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis

Herausgegeben von: Anita Riecher-Rössler und Johannes Bitzer

690 Seiten, 44 Abbildungen, 91 Tabellen, Verlag Urban und Fischer, München 2005

Nicht nur innerhalb medizinischer Disziplinen, sondern auch in anderen wie z.B. in Psychologie oder Philosophie haben sich im europäischen Raum in den letzten Jahren Denksätze durchgesetzt, die frauenspezifische Anliegen, ihr Erleben und ihre Wertvorstellungen vermehrt beachten und diese in Wissenschaft und Forschung einbeziehen. Die Fokussierung auf biologische Merkmale greift dabei zu kurz, da solche nicht ausreichen, um frauenspezifische Fragen und Problemstellungen zu lösen. Vielmehr müssen psychosoziale Faktoren einbezogen und berücksichtigt werden.

Von diesem „sex“ und „gender“ Ansatz gehen die Herausgeberin und der Herausgeber des vorliegenden Buches, Anita Riecher-Rössler und Johannes Bitzer, in ihrem Konzept aus.

Das Buch „Frauengesundheit“ möchte frauenspezifische Sichtweisen aufnehmen, wie sie ursprünglich aus der „Women's Health“ Bewegung in den Angloamerikanischen Ländern entstanden sind und diese weiterführen. Konzeptuell neu ist im Buch die Idee, sich der komplexen Problematik „Frauengesundheit“ nicht nur innerhalb einzelner medizinischer Disziplinen wie Gynäkologie/Geburtshilfe bzw. Psychiatrie/Psychotherapie zu stellen, sondern fachübergreifend und multidiszipli-

när der Komplexität Rechnung zu tragen. Hierzu fordert das Buch heraus. Der Herausgeberin und dem Herausgeber ist es ein Anliegen, „die psychosoziale und psychosomatische Sichtweise in der Gynäkologie und Geburtshilfe mit einer geschlechtersensiblen Sichtweise in der Psychiatrie und Psychotherapie zu verbinden“. Dies ist gelungen. Durch Beiträge der Autorinnen und Autoren aus verschiedenen Bereichen (u.a. Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik, Endokrinologie, Psychosoziale Medizin, Gynäkologie, Geburtshilfe, Pharmakologie) wird dem interdisziplinären Ansatz Ausdruck verliehen und ein transdisziplinäres Denken gefördert, welches neue Perspektiven ermöglicht.

Die vier Teile (A bis D) des Buches „Frauengesundheit“ spannen einen Bogen von der Theorie zur Praxis unter Einbezug von Prävention und gesundheitspolitischen Überlegungen. Teil A führt in „Grundlagen der Frauengesundheit“ ein. Teil B thematisiert „Die Frau in der Praxis – vom Syndrom zu Diagnose und Therapie“ und enthält als umfangreichster Abschnitt Krankheitsbilder aus Psychiatrie, Gynäkologie und Geburtshilfe, deren Ursachen, klinisches Erscheinungsbild und therapeutisches Vorgehen beschrieben werden. In Teil C werden „Früherkennung und Prävention“ zum Thema. Teil D stellt die „Gesundheitsförderung“ ins Zentrum. Alle vier Abschnitte werden in einzelnen Beiträgen aus den Perspektiven Psychia-

trie/Psychotherapie bzw. Gynäkologie/Geburtshilfe angegangen und beschrieben unter Betonung frauenspezifischer Aspekte.

Trotz einer Fülle von Beiträgen findet man sich im Buch gut zurecht. Die einzelnen Teile sind übersichtlich gegliedert und ermöglichen durch gesonderte Inhaltsverzeichnisse der jeweiligen Kapitel, durch detaillierte Überschriften und eine Zusammenfassung am Ende eines Beitrages eine optimale sachliche und inhaltliche Orientierung. Die Beiträge sind in sich abgerundet und können voneinander unabhängig gelesen werden. Sie vermitteln Wissen im Sinne eines Nachschlagewerks, das einlädt und neugierig macht auf weitere Artikel. Als Adressaten sprechen Herausgeberin und Herausgeber Fachpersonen aus Allgemeinmedizin, Gynäkologie, Psychiatrie und Psychologie, sowie aus Pflege und Sozialdienst an bzw. sämtliche Berufsgruppen, die mit Frauen und ihrer Gesundheit zu tun haben.

Das Buch „Frauengesundheit“ ist ein in jeglicher Hinsicht ansprechendes und gelungenes Werk, von dem viele Leserinnen und Leser in Klinik und Praxis profitieren werden.

Diana Meier-Allmendinger