

Mit freundlicher Genehmigung

Psychiatrie und Psychotherapie, up2date 2007; 1: 129-148

Georg Thieme Verlag KG, <http://www.thieme-connect.de/ejournals/toc/psychiatrie-u2d/6157>

Bipolare Störungen: Pharmakotherapie

Roland Ricken, Max Pilhatsch, Michael Bauer

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte

Korrespondenzanschrift, neu:

Prof. Dr. Dr. Michael Bauer

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Technische Universität Dresden

Fetscherstraße 74

01307 Dresden

Telefon: 0351-458-2772

E-Mail: michael.bauer@uniklinikum-dresden.de

1. Einleitung

Die bipolare Störung ist eine schwere, episodisch verlaufende und meist lebenslang bestehende Erkrankung mit großer epidemiologischer Bedeutung. Neuere Studien belegen eine Prävalenz von 1-2% für die Bipolar-Typ-I-Störung und etwa 3% für die Bipolar-Typ-II-Störung, bei weiter gefassten Kriterien ergibt sich unter Einbeziehung von subsyndromalen Erscheinungsformen, dass bis zu 6% der Bevölkerung von einer bipolaren Störung betroffen sind. Die meisten Betroffenen erkranken vor dem 30., häufig schon vor dem 20. Lebensjahr. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen.

Affektive Episoden werden als depressiv, manisch, hypomanisch oder gemischt bezeichnet und können mit oder ohne psychotische Symptome auftreten. Man unterscheidet die folgenden Verlaufs-Formen der Erkrankung: Die **Bipolar-Typ-I-Störung** ist eine Form der Erkrankung, bei der die Betroffenen *depressive* und *manische* Episoden aufweisen. Bei der **Bipolar-Typ-II-Störung** zeigen sich im Verlauf der Erkrankung *depressive* und *hypomanische* Episoden. Als **Rapid Cycling** bezeichnet man einen Verlauf der Erkrankung bei dem es zu *mehr als 4 Episoden pro Jahr* kommt. Zum bipolaren Spektrum zählt ferner die *Zyklothymie*, die sich durch Stimmungsschwankungen auszeichnet, die weder die Schwere von depressiven noch von manischen Episoden erreichen.

Von entscheidender Bedeutung ist eine sachgerechte Rezidivprophylaxe mit dem Ziel neue Krankheitsepisoden und Suizide zu verhindern, und Erkrankten eine möglichst normale Lebensführung zu ermöglichen. Im Folgenden sind die pharmakologischen Therapieoptionen für die unterschiedlichen Krankheitsphasen unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage dargestellt.

2. Medikamentöse Therapie der Manie bei bipolaren Störungen

Die akute Manie stellt eine große Herausforderung für den Arzt dar. Oft fehlt die Krankheits- und Behandlungseinsicht, der Patient ist psychomotorisch unruhig und kann akut eigen- oder fremdgefährdend sein. Eine häufige Fehlerquelle ist die Fehldiagnose einer paranoiden Schizophrenie bei Vorliegen einer psychotischen Manie, die sowohl stimmungskongruente, als auch bei mehr als 20% der akuten Manien stimmungsinkongruente psychotische Symptome aufweisen kann. Hier ist auf die Notwendigkeit einer sorgfältigen Eigen- und Fremdanamnese nach Lösung der Akutsituation hinzuweisen. Es ist wichtig, organische oder Substanz-indizierte Ursachen eines manischen Syndroms auszuschließen. Bei erstmaligem Auftreten von manischen Syndromen im Alter ist an erster Stelle an eine zugrunde liegende neurologische oder internistische Erkrankung zu denken.

2.1. Pharmakologisches Notfallmanagement

Sollte eine unmittelbare Sedierung dringend erforderlich werden, empfiehlt sich die Gabe eines hochpotenten Neuroleptikum (z.B. 5-10 mg Haloperidol) und Benzodiazepinen (z.B. 10-20 mg Diazepam). Sobald der Patient absprachefähig ist, sollte mit der spezifischen antimanischen Behandlung begonnen werden. **Antidepressiva müssen bei akuten Manien abgesetzt werden, da sie eine manische Episode auslösen bzw. verstärken können.**

2.2. Spezifische antimanische Therapie

Ein ideales Medikament sollte Akut- und Langzeit-Behandlung vereinen. was bei der Medikamentenauswahl berücksichtigt werden sollte. Die Therapie der Manie sollte nach Subtypen erfolgen, wobei die klassische euphorische Manie, Mischzustände und die Psychotische Manie sowie der Schweregrad der Manie unterschieden werden. Im Folgenden werden die zur Anwendung kommenden Pharmaka besprochen; als Zusammenfassung dient die aktualisierte WFSBP-Leitlinie [1; 2].

2.2.1. Lithium

In der Phasenprophylaxe ist Lithium der „Goldstandard“. Die Wirksamkeit von Lithium in der Behandlung akuter Manien ist eindeutig belegt. **Der Serumspiegel sollte der in der akuten Phase zwischen 0.8 bis 1.2 mmol/L liegen** (Dosis ca. 400 – 800 mg Lithiumcarbonat pro Tag). Bei akuter Manie kann es bis zu zwei

Wochen dauern, bis eine deutliche Reduktion der manischen Symptome eintritt. In dieser Zeit sind adjuvant meist Benzodiazepine oder niederpotente Neuroleptika erforderlich. Lithium steht nur in Tablettenform zur Verfügung, was bei Non-Compliance problematisch ist. Wegen der engen therapeutischen Breite sind regelmäßige Spiegelkontrollen (bei schneller Aufdosierung alle 2-3 Tage) notwendig. Steady-State-Bedingungen sind nach fünf Tagen erreicht.

2.2.2. Antikonvulsiva

2.2.2.1. Valproinsäure

Valproat ist in Deutschland für die Therapie der akuten Manie und Rezidivprophylaxe bipolarer Störungen zugelassen. Speziell bei Rapid Cycling und atypischer Symptomatik zeigt Valproat eine gute Wirksamkeit [3]. Die Zieldosis liegt je nach klinischer Symptomatik und Serumspiegel (Referenzbereich: 50 – 100mg/l) zwischen 600 und 2000mg pro Tag. Für einen raschen antimanischen Effekt kann von Beginn an mit einer Tagesdosis von 20mg/Kg Körpergewicht behandelt werden („loading-dosis“). Eine schnellere antimanische Wirkung lässt sich möglicherweise durch die i.v. Gabe der initial gewichtsadaptierten Zieldosis erreichen. In der Akutphase werden Plasmakonzentrationen bis 120mg/l gut vertragen. Valproinsäure zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit und eine relativ große therapeutische Breite aus. Die Substanz ist gut mit anderen Medikamenten kombinierbar, allerdings müssen Interaktionen mit Carbamazepin und Lamotrigin beachtet werden.

2.2.2.2. Carbamazepin

Für Carbamazepin konnte eine akut-antimanische und prophylaktische Wirkung auf das Auftreten neuer Episoden gezeigt werden. Es verfügt wahrscheinlich über einen schnelleren Wirkungseintritt als Lithium. Carbamazepin wird hepatisch über das Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert. Aufgrund der umfangreichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z.B. Neuroleptika, Antiepileptika) gilt es als Mittel der zweiten Wahl. Carbamazepin kann mit Lithium kombiniert werden, worunter sich Nebenwirkungen verstärken können. Eine flüssige Darreichungsform ermöglicht eine bessere Einnahmekontrolle. Die Zieldosis kann individuell stark variieren und liegt üblicherweise zwischen 400 bis 1200 mg. Regelmäßige Spiegelkontrollen sind erforderlich (Referenzwert: 4-12µg/ml).

2.2.3. Atypische Antipsychotika

Atypische Neuroleptika sind zunehmend fester Bestandteil in der Behandlung akuter Manien, speziell auch als effektive Augmentation zu Lithium und Valproinsäure [4; 5].

2.2.3.1. Risperidon

Es existieren zahlreiche Untersuchungen, die eine Wirksamkeit von Risperidon als Monotherapie bei akuten Manien belegen [4]. Typische dosisabhängige Nebenwirkungen sind extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS), Unruhe, durch Prolaktinanstieg bedingte Galakthorrhoe und/oder sexuelle Funktionsstörungen.

2.2.3.2. Olanzapin

Olanzapin ist zur Behandlung der akuten Manie zugelassen und nach Studienlage in dieser Indikation so effektiv wie Lithium, Valproinsäure oder Risperidon [6, 7; 8]. Schnell durch die Mundschleimhaut resorbierbare Tabletten („Velotabs“) und eine intramuskuläre, kurzwirksame, Depotform stehen zur Verfügung. Wichtigste Nebenwirkung ist die durch Appetitsteigerung bedingte Gewichtszunahme. EPMS werden kaum beobachtet.

2.2.3.3. Quetiapin

Es gibt zahlreiche kontrollierte Studien, die eine Wirksamkeit von Quetiapin sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie belegen [7; 9]. Quetiapin ist in Deutschland zur Behandlung der akuten Manie zugelassen und weist eine insgesamt sehr gute Verträglichkeit auf. Motorische Nebenwirkungen und Prolaktin-Erhöhungen treten kaum in Erscheinung. Gewichtszunahmen sind moderat ausgeprägt. Am vierten Tag ist in der Regel ein Wirkungseintritt zu beobachten.

2.2.3.4. Ziprasidon

Ziprasidon ist aufgrund von zwei placebo-kontrollierten Studien in Deutschland für die Behandlung der akuten Manie zugelassen; aussagekräftige Vergleichsstudien zu den Referenzsubstanzen Lithium und Valproat existieren nicht [2]. Vorteil ist eine geringe Gewichtszunahme, Nachteil eine häufiger auftretende QT-Verlängerung sowie Akathisie. Niedrige Dosen können aktivierend wirken, in höhere Dosen zeigt sich ein sedierender Effekt. Es gibt Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit in höherer Dosen (>160mg).

Tab. 2.2. Zur Behandlung der akuten Manie zugelassene atypische Antipsychotika

	Rezeptorprofil	Dosis/Tag	Darreichungsform	Wichtigste Nebenwirkungen
Risperidon	Blockiert 5-HT _{2A} (C), 5HT ₇ -, D ₂ -, 1+2-Rezeptor, nicht anticholinerg	Bis 10 mg(1-2 x tägl.)	Tablette	EPMS, Prolaktinanstieg mit sexuellen Funktionsstörungen
Olanzapin	Blockiert mACh-, 5-HT ₂ -, D ₁ -5-, 1+2-Rez.	Bis 20 (30) mg (1 x tägl. p.o oder bis zu 3 x i.m.)	Tablette, Velotabs, i.m.	Sedierung, z. T. erhebliche Gewichtszunahmen
Quetiapin	Blockierthauptsächlich 5-HT ₂ -,D ₂ , geringer 5-HT ₁ - D ₁ -, D ₃ -, 2-, H ₁ -Rez.; , keine Affinität zu mACh	Bis 1200 mg (2 x tägl)	Tablette	Sedierung
Ziprasidon	Blockiert hauptsächlich 5-HT _{2A/2C} u. D ₂ -, weniger H ₁ -, 1-Rez; keine Affinität zu mACh.; 5-HT u. NA-Rückaufnahme-hemmung; Agonismus an 5-HT-1A	80-160mg (2 x tägl), i.m:10mg alle 2h, tägl max.40 mg	Tablette, i.m.	QTc-Verlängerung, Akathisie

Cave: Das maligne neuroleptische Syndrom ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Nebenwirkung von Antipsychotika.

Für **Aripiprazol** (Partial-Agonist an D₂-, D₃-,5-HAT-1A-, Antagonist an 5-HT-2A und 2C-Rezeptoren) ist nach aktueller Studienlage ein Zulassungsverfahren in Deutschland bald zu erwarten; in den USA ist die Substanz bereits für diese Indikation zugelassen. Die Dosis beträgt 15-30mg/Tag; als Nebenwirkung tritt häufig innere Unruhe und Akathisie auf.

2.3. Empfehlungen in Anlehnung an die aktualisierten Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) zur Behandlung der Manie [1; 2]

Die Therapie der Manie sollte nach Subtypen und Schweregrad erfolgen. Die Wirksamkeit klassischer hochpotenter Neuroleptika ist gut belegt und in der initialen **Akutbehandlung eines schweren manischen Syndroms** häufig nötig. Der Einsatz sollte nur zeitlich begrenzt erfolgen, da das Risiko von EPMS und tardiven Dyskinesien besteht, welches für bipolare Patienten besonders hoch ist! Eine spezifische Behandlung mit Valproat, Lithium, Carbamazepin oder atypischen Antipsychotika sollte sich möglichst bald anschließen.

Bei **hypomanen Syndromen** bei Bipolar-II-Störungen steht weniger die antimanische Akutbehandlung, sondern der Langzeitverlauf im Vordergrund. Der Serumspiegel des bestehenden Stimmungsstabilisierers sollte optimiert werden. Besteht keine Phasenprophylaxe sollte für die Akutbehandlung der gleiche Stimmungsstabilisierer wie für die Phasenprophylaxe gewählt werden. Zur Therapie der **Zyklothymie** gibt es Empfehlungen aus offenen Studien für die Behandlung mit niedrigen Dosen Valproat oder Lithium.

Für die **klassische euphorische Manie** besteht für Valproat, Lithium, Olanzapin, Risperidon Quetiapin, Ziprasidon und Aripiprazol das Evidenzlevel A. Carbamazepin erreicht aufgrund neuer placebokontrollierter Doppelblindstudien ebenfalls das Evidenzlevel A, sollte aber Substanz der zweiten Wahl bleiben. Bezüglich der Qualität der Studien mit Atypika bestehen Zweifel, für Olanzapin und Quetiapin hat sich die Datenlage durch jüngst hinzugekommene positive Ergebnisse aus Vergleichsstudien verbessert (Olanzapin vs. Valproat; Quetiapin vs. Lithium). Vorteil von Valproat gegenüber Lithium ist die Möglichkeit der schnelleren Aufdosierung. Bei Patienten, die schon viele (>8) Krankheitsepisoden hatten, bestehen Hinweise auf

bessere Wirksamkeit von Valproat. Atypische Neuroleptika eignen sich auch für die Kombinationstherapie mit Stimmungsstabilisierern und sollten den typischen Neuroleptika gegenüber bevorzugt werden.

Für **gemischte Episoden** (=Kriterien für depressive und manische Episode erfüllt, außer Zeitkriterium lt. DSMIV) und **dysphorische Manien** (alle Maniekriterien, aber nur einige Depressionskriterien erfüllt) ist die Datenlage wesentlich schlechter. Für Lithium, Valproat, Carbamazepin und Risperidon besteht das Level C.

Ähnlich gering ist die Datenlage für die **psychotische Manie**: Das typische Antipsychotikum Pimozid zeigte sich Lithium überlegen - der Einsatz ist durch das Risiko von EPMS und tardiven Dyskinesien limitiert. Mehrere Guidelines bevorzugen aufgrund besserer Verträglichkeit Antiepileptika gegenüber Lithium. Eine Wirksamkeit der atypischen Antipsychotika liegt nahe, ist aber noch unzureichend untersucht. Olanzapin und Risperidon zeigten sich bei psychotischer und nicht psychotischer Manie gleich wirksam. Für die genannten Optionen besteht das Evidenzlevel C.

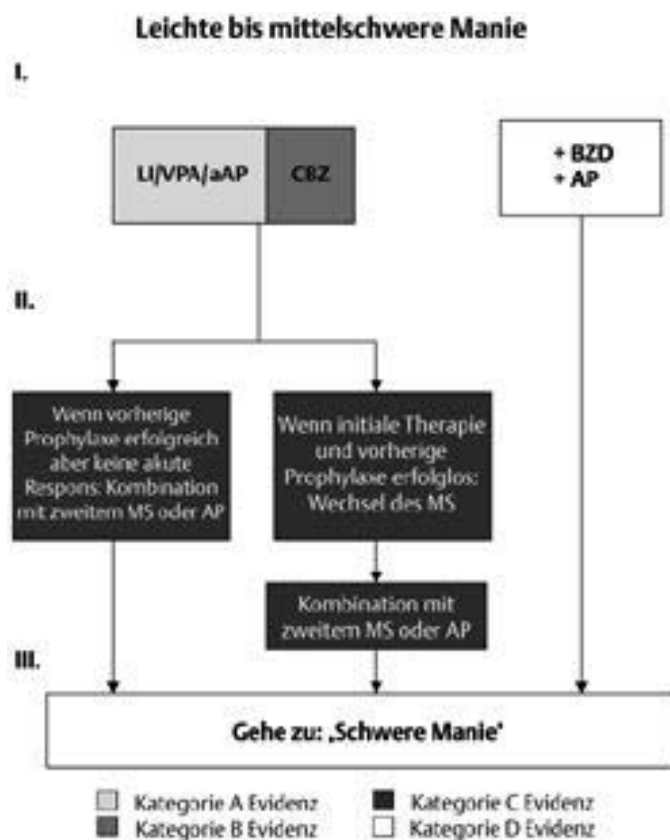
Bei therapieresistenten Verläufen sollte eine EKT-Behandlung in Erwägung gezogen werden (Evidenzlevel B).

Bei atypischen Antipsychotika sollten die Langzeitkonsequenzen bezüglich Glukose- und Lipidstoffwechsel und dem damit verbundenem kardiovaskulärem Risiko bedacht werden. Insbesondere die Gewichtszunahme unter Olanzapin stellt ein erhebliches Compliance- und Gesundheitsproblem dar. Entsprechende Kontrolluntersuchungen sind durchzuführen (Glucose, Lipide, BMI, Blutdruck).

Der Einsatz von Lithium sollte bei nicht-complianten Patienten aufgrund der geringen therapeutischen Breite restriktiv gehandhabt werden, ebenso bei geriatrischen Patienten (sofern Nierenfunktionsstörungen vorliegen), bei denen sich als Alternative Valproat anbietet.

2.4. Therapie- Algorithmus zur Manie-Behandlung [1;2]:

Abb. 1 MS: Mood stabiliser (stimmungsstabilisierende Substanz); Li:



Lithium; CBZ: Carbamazepin; VPA: Valproinsäure; aAP: atypisches Antipsychotikum. Wenn benötigt zusätzlich: BZD: Benzodiazepine; AP: Antipsychotika (klassische, niederpotente, aber wenn möglich atypische); EKT: Elektrokrampftherapie.

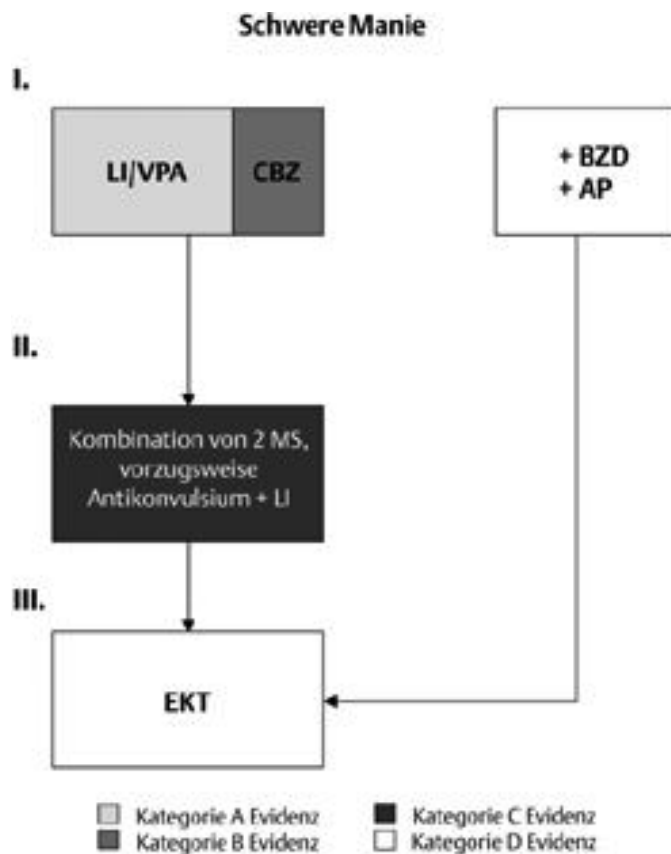


Abb. 2 AP: Antipsychotika (vorzugsweise atypische, aber auch hochpotente, ggf. injizierbare).

(Krüger S, Bräunig P, Grunze H. Leitlinien zur Therapie der akuten Manie. Psychiat Prax 2006; 33, S 1:2-6)

2.5. Exkurs:

Manisch depressive Mischzustände

In 40 % aller akuten bipolaren Episoden kommen Mischzustände vor, wobei es sich um komplexe, instabile und fluktuierende klinische Bilder handelt, die mit einem hohen Suizidrisiko einhergehen. Die Pharmakotherapie muss antidepressiv, antimanisch sowie antipsychotisch sein und gegen Angst, Unruhe, Suizidalität sowie Affektlabilität wirken. Häufig ist eine Monotherapie nicht ausreichend. Valproat und Olanzapin sind die Mittel der ersten Wahl. Zweite Wahl ist eine Kombinationstherapie beider Substanzen. Dritte Wahl ist Carbamazepin oder Lithium oder eine Kombination beider Substanzen. Antidepressiva sollten nach Möglichkeit nicht verwendet werden (Verschlimmerung der intraepisodischen Stimmungsstabilität; erhöhtes Switch-Risiko). Benzodiazepine sollten vorübergehend gegen Unruhe, Ängstlichkeit, Impulsivität verordnet werden. Bei nicht ausreichender Stabilisierung depressiver Symptome kann der Einsatz von Antidepressiva sinnvoll sein. Lamotrigin hat eine gute antidepressive Wirksamkeit, wobei der geringe Manie-Schutz und die lange Aufdosierungszeit zu beachten sind.

3 Medikamentöse Therapie der bipolaren Depression

3.1. Allgemeines

Die **Diagnosesicherung** kann bei bipolarer Depression Schwierigkeiten bereiten, da hypomane Episoden von vielen Patienten nicht als krankheitsrelevant verstanden und dem Arzt nicht mitgeteilt werden. Hypomane Symptome sollten explizit exploriert und eine sorgfältige Fremdanamnese erhoben werden. Der Krankheits- und Therapieverlauf ist mittels eines Life-Chart-Modells zu visualisieren (siehe Abb. 5.1 u. 5.2.). Im Vergleich zur unipolaren Depression ist bei der bipolaren Depression ein häufigeres Vorkommen des melancholischen Subtyps und vermehrtes Auftreten atypischer depressiver Symptomatik mit Hyperphagie, Hypersomnie, Gewichtszunahme und affektiver Reagibilität zu beobachten. Vollendete Suizide werden mit ca. 15 % (Lebenszeitprävalenz) angegeben [10,11].

3.2. Besonderheiten in der Pharmakotherapie der bipolaren Erkrankung ergeben sich durch den variablen Krankheitsverlauf. Ein Risiko der Therapie mit Antidepressiva besteht in der Induktion eines manischen Syndroms („Switch“), was auch im natürlichen Krankheitsverlauf auftritt. Eine weitere Komplikation kann eine Verkürzung der Zyklusdauer (Zeitspanne vom Beginn einer affektiven Phase bis zum Beginn der nächsten affektiven Phase) sein, was zu einem schwierig behandelbaren **Rapid Cycling** führen kann. Geht die depressive Symptomatik in einen **affektiven Mischzustand** über, ist eine genaue Beschreibung der aktuellen Psychopathologie Voraussetzung, um einen Behandlungsplan zu etablieren. Die Dauer der Erhaltungstherapie mit Antidepressiva muss individuell abgewogen werden.

3.3. Medikamentöse Akutbehandlung

Zur pharmakologischen Behandlung der Depression stehen Antidepressiva, Mood-Stabilizer (Lithium und Antikonvulsiva) und (atypische) Antipsychotika zur Verfügung. Antidepressiva und Mood-Stabilizer sind Mittel der ersten Wahl in der Akuttherapie [10-12].

3.3.1. Mood Stabilizer (Stimmungsstabilisierer)

Die Behandlung mit Mood Stabilizern sollte die Grundlage der medikamentösen Therapie der bipolaren Erkrankung sein. Klinische Studien zeigen eine antidepressive Wirksamkeit für Lithium, Carbamazepin und Lamotrigin. Je nach Verlaufstyp und Schweregrad der Erkrankung ist der alleinige Einsatz eines Mood Stabilizers für eine Stabilisierung ausreichend.

3.3.1.1. Lithium

Die beste Datenlage für eine antidepressive Wirksamkeit existiert für Lithium. Es besteht kein Zweifel an der Indikation für die Akuttherapie der bipolaren Depression, wenngleich Lithium einen antimanischen Wirkschwerpunkt hat. Die antisuizidale Wirkung des Lithium ist von besonderer Bedeutung, da Suizidalität bei bipolaren Patienten hauptsächlich in depressiven Episoden auftritt. Die antidepressive Wirkung von Lithium ist vermutlich bei bipolarer Depression besser ausgeprägt als bei unipolarer Depression.

3.3.1.2. Lamotrigin

Lamotrigin ist seit 2003 zur Behandlung depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Erkrankung zugelassen. Eine Studie belegte die akut antidepressive Wirksamkeit mit einem „Switch“-Risiko von ca. 8 % [14].

3.3.1.3. Carbamazepin

Carbamazepin wird seit vielen Jahren in der Prophylaxe der bipolaren Störung eingesetzt. Kontrollierte Studien existieren nur wenige; eine Metaanalyse belegt die antidepressive Wirkung [13].

3.3.1.4. Valproinsäure

Die antidepressive Wirksamkeit von Valproat ist nicht gut belegt. Es ist gut wirksam bei Rapid Cycling [3].

Tab 2: Auswahlkriterien für Stimmungsstabilisierer zur Behandlung einer bipolaren Depression

Substanz	Antidepressive Wirkung	Vorteile	Nachteile
Lithium	Vorhanden	antisuizidal, antimanisch	Geringe therapeutische Breite
Lamotrigin	Gut	Antidepressive Eigenschaften	Langsame Aufdosierung
Carbamazepin	Vorhanden	Breite Indikationsstellung	Studienlage
Valproat	Nicht belegt	Einsatz bei Rapid Cycling	Studienlage

3.3.2. Antidepressiva

Bei schweren bipolaren Depressionen ist die kurzzeitige medikamentöse Behandlung mit einem Antidepressivum besonders in Anbetracht des hohen Suizidrisikos meist unverzichtbar. Die Wirksamkeit von Antidepressiva ist meist für die Indikation „unipolare Depression“ untersucht. Bisher liegen keine Daten vor, dass Antidepressiva in der Behandlung bipolarer Depressionen unwirksamer sind, als bei unipolarer Depression [13]. Es gibt keine Hinweise darauf, dass in der Behandlung der bipolaren Depression die Wahl eines speziellen Antidepressivums für die effektive Therapie entscheidend ist [13]. Das Risiko einer Manieinduktion durch Antidepressiva ist besonders bei Bipolar-I-Patienten zu beachten. Das Risiko des Auslösens einer manischen Phase bei Bipolar II-Patienten ist gering, da die Zuordnung zu diagnostischen Typen während des Krankheitsverlaufes relativ stabil ist. Reduziert wird das Risiko einer Manieinduktion durch das gleichzeitige Ansetzen eines Stimmungsstabilisierers. Für Trizyklika ist die Wahrscheinlichkeit eines „Switches“ am höchsten; das in Metaanalysen geringste Switchrisiko besteht für SSRI. Ebenfalls günstig schneiden die MAO-Hemmer Tranylcypromin und Moclobemid ab. Für Venlafaxin erscheint das Switch Risiko gegenüber SSRI erhöht [14].

Bei Bipolar-I-Patienten sollten Antidepressiva aufgrund der Gefahr der Manieinduktion mit besonderer Vorsicht nur unter Manieprophylaxe und Bevorzugung von SSRI verordnet werden.

Abkürzungen: TZA=trizyklische Antidepressiva; MAO-A=Monoaminoxidase A; SSRI= Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI= selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung; RIMA=reversible Hemmung der MAO-A; 1/ 2= 1/ - 2Rezeptor-Antagonismus

Strukturelle Klassifikation	Vertreter (Beispiel)	Funktionelle Klassifikation	Vorteile	Nachteile	„Switch“-Risiko
TZA	Amitriptylin	SNRI, SSRI	viel Erfahrung	NW (anticholinerg, kardiotoxisch)	Hoch
RIMA (MAO-A)	Moclobemid	RIMA	Sexuelle Funktionsstörung	Keine Kombination mit SSRI	Gering
SSRI	Citalopram, Fluoxetin	SSRI	gut verträglich	Serotonerges Syndrom	Gering
SSNRI	Venlafaxin, Duloxetin	SSRI, SNRI	Gut verträglich	noch nicht lange im Einsatz	Für Venlafaxin ähnlich TZA
Andere	Mirtazepin	5-HT ₂ + 5-HT ₃ , 2 > 1	gut verträglich	Gewicht	Gering

3.3.3. Atypische Neuroleptika

Atypische Neuroleptika sind nicht nur bei der Therapie von psychotischen Symptomen bei bipolarer Depression als „Zwei-Zügel-Therapie“ (Antidepressivum plus Neuroleptikum) wirksam, sondern scheinen auch einen eigenen antidepressiven Effekt zu haben. Positive Studienergebnisse existieren für Olanzapin, Quetiapin und Risperidon.

Die Behandlung einer bipolaren Depression sollte mit der Einstellung auf einen Stimmungsstabilisierer begonnen werden. Ist dies nicht ausreichend, stellen die Kombination mehrerer Stimmungsstabilisierer und die (kurzzeitige) Kombination mit einem Antidepressivum oder eventuell mit einem atypischen Neuroleptikum Therapieoptionen dar.

3.4. Erhaltungstherapie

Unter einer medikamentösen Erhaltungstherapie versteht man die an die Akuttherapie anschließende mehrmonatige Behandlungsdauer, in der das Rückfallrisiko besonders hoch ist. Die Erhaltungstherapie geht in die Rezidivprophylaxe über. Argumente für und gegen das Fortführen einer Therapie mit Antidepressiva müssen individuell abgewogen werden. Für eine dauerhafte antidepressive Medikation spricht das Risiko eines depressiven Rezidivs bzw. Rückfalls mit hoher Suizidrate. Gegen das Fortführen einer antidepressiven Therapie spricht die Gefahr einer Manieinduktion und eines Rapid Cyclings.

Bei Rapid Cycling-Verläufen sollte prinzipiell auf ein Antidepressivum verzichtet werden und auf Stimmungsstabilisierer mit antimanischen- und antidepressiven Eigenschaften zurückgegriffen werden. Bei Patienten mit Bipolar II-Verläufen kann eine antidepressive Erhaltungstherapie analog der unipolaren Depression fortgeführt werden, da die volle Ausprägung einer manischen Phase unwahrscheinlicher ist.

3.5. Therapieempfehlungen

3.5.1. Behandlungsstrategien

Bei einer leichten bis mittelgradig depressiven Episode sollte zunächst die Therapie mit einem Stimmungsstabilisierer mit antidepressiver Wirkkomponente (Monotherapie) erfolgen. Für Lithium und Lamotrigin existiert derzeit die beste Datenlage. Ist der Patient schon auf einen Stimmungsstabilisierer eingestellt, ist eine Dosis-/Serumspiegelerhöhung vorzunehmen. Ist das Ansetzen eines Stimmungsstabilisierers für eine Remission der depressiven Symptomatik nicht ausreichend, kann zusätzlich mit einem Antidepressivum behandelt werden, wobei Trizyklika therapieresistenten Formen der bipolaren Depression vorbehalten sind. Ein Antidepressivum sollte nie ohne den Schutz eines manieprophylaktischen Stimmungsstabilisierers (Lithium, Carbamazepin, Valproat) verordnet werden. Falls aufgrund des Krankheitsverlaufes (z.B. Rapid Cycling) auf ein Antidepressivum verzichtet werden muss, kann die Kombination zweier Stimmungsstabilisierer (z.B. Lithium und Lamotrigin) zur antidepressiven Therapie eingesetzt werden.

3.5.2. Leitlinien der WFSBP zur Behandlung der bipolaren Depression [13].

Erste Wahl zur Behandlung einer bipolaren Depression ist die Kombination eines Stimmungsstabilisierers mit einem Antidepressivum. Als Antidepressivums werden **SSRI** empfohlen (gute Verträglichkeit, geringe Manieinduktion), als Stimmungsstabilisierer in erster Linie **Lithium** (antisuizidale Wirkung) und **Lamotrigin** (hohe antidepressive Wirkkomponente). Vor der zusätzlichen Behandlung mit einem Antidepressivum sollte die Dosis einer bestehenden medikamentösen Phasenprophylaxe optimiert werden. Aufgrund fraglicher Effektivität und besserer Verträglichkeit sollte die Kombination eines Stimmungsstabilisierers mit einem Antidepressivum der Kombination zweier Stimmungsstabilisierer vorgezogen werden.

Liegt eine schwere depressive Symptomatik vor, scheint der Therapie mit einem TZA oder MAO-H der Behandlung mit SSRI überlegen. Atypische Neuroleptika scheinen einen eigenen antidepressiven Effekt zu haben. Sollte eine medikamentöse Therapie mit Stimmungsstabilisierern und Antidepressiva nicht ausreichend sein ist die Zugabe des Schilddrüsenhormons L-Thyroxin in supraphysiologischer Dosierung (bis 300 µg/Tag) zu empfehlen [15]. Die Augmentationsbehandlung mit Thyroxin zeigt auch Effekte bei einem Rapid Cycling und ist unter Berücksichtigung kardiologischer Kontrolluntersuchungen in der Regel gut verträglich.

Abb. 3.1: Behandlungsalgorithmus bei bipolarer Depression:

Schritt 1) Stimmungsstabilisierer mit antidepressiver Wirkkomponente in optimaler Dosierung → Schritt 2) Kombination eines Stimmungsstabilisierers mit einem Antidepressivum → Schritt 3) Kombination zweier Stimmungsstabilisierer mit einem Antidepressivum (verschiedene Klassen) → Schritt 4) Augmentationsbehandlung mit L.-Thyroxin (Hochdosis) oder /und zusätzliche Gabe eines atypischen Neuroleptikums.

4. Rezidivprophylaxe der bipolaren affektiven Erkrankungen

Aufgrund des hohen Rezidivrisikos, chronischer Erkrankung und Suizid ist bei der bipolaren Erkrankung eine pharmakologische Langzeitbehandlung indiziert.

Zentrale Ziele der Langzeitbehandlung sind die Prävention klinisch signifikanter Episoden und die Erhaltung der vollen Remission ohne subsyndromale Symptome. Die Pharmakotherapie versucht, den Krankheitsverlauf so zu beeinflussen, dass weniger, kürzere und mildere Krankheitsepisoden auftreten.

4.1. Indikation: Die Entscheidung zur Langzeitbehandlung sollte frühzeitig und konsequent erfolgen. Das Rezidivrisiko liegt bei Bipolar I Verläufen ca. 95%. Eine ungünstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch Rezidive wird diskutiert. Funktionelle Defizite sind teilweise durch interepisodische depressive Symptome bedingt und sind bis zu zwei Jahre nach einer affektiven Episode messbar. Subsyndromale Symptome tragen signifikant zu Erwerbsunfähigkeit bei. Wiederkehrende Episoden können zu bleibenden neuropsychologischen Beeinträchtigungen führen. Trotz aggressiver pharmakologischer Behandlungsregime können bei einigen Patienten nur relativ unbefriedigende Langzeitergebnisse erzielt werden.

Die Indikation zur rezidivprophylaktischen Behandlung sollte bereits nach der ersten Episode gestellt werden, sofern diese schwer ist, Suizidalität auftritt oder eine familiäre Belastung für bipolare Erkrankungen besteht.

In anderen Fällen sollte nach der zweiten Episode (manisch oder depressiv) eine phasenprophylaktische Behandlung begonnen werden, sofern diese innerhalb von 5 Jahren auftreten.

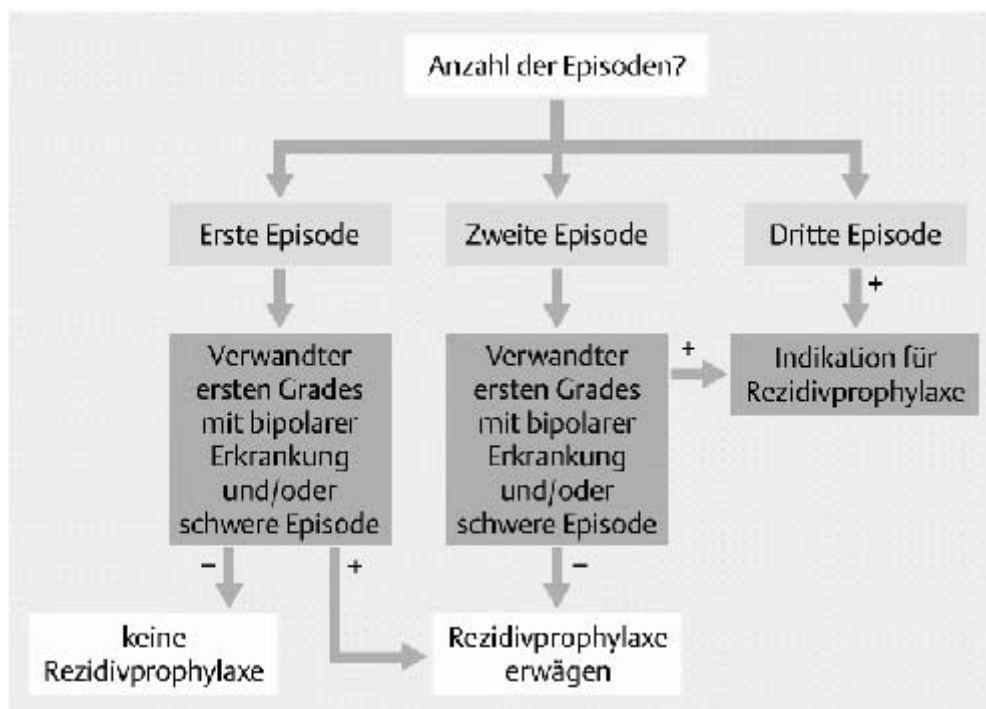


Abb. 1: Algorithmus zur Indikation der Langzeitbehandlung (16,17)

4.2 Dauer der Behandlung: Die Rezidivprophylaxe muss meist lebenslang fortgeführt werden. Ist der Verlauf über Jahre stabil, kann in Einzelfällen ein Ausschleichen der Phasenprophylaxe in Erwägung gezogen werden.

4.3. Mood Stabilizer:

Die Langzeitbehandlung bipolarer Erkrankungen erfolgt mit stimmungsstabilisierenden Medikamenten (Mood-Stabilizer).

In der Praxis werden **Lithium, Carbamazepin, Valproat, und Lamotrigin als Mood Stabilizer** verwendet. Folgt man der weit gefassten Definition, dass Substanzen als Mood-Stabilizer bezeichnet werden, welche sich als effektiv gegen einen Pol der Erkrankung erwiesen und gezeigt haben, dass sie ein Rezidiv des anderen Pols nicht wahrscheinlicher machen, kann man auch **atypische Neuroleptika (Antipsychotika)** dazuzählen. **Antidepressiva sind** für die Rezidivprophylaxe **nicht**, bzw. nur unter Vorbehalt **zu empfehlen**, da sie die Gefahr der Induktion einer manischen Episode sowie eines Rapid Cycling Verlaufes bergen.

Kriterien die für Auswahl des Medikamentes:

- Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie und früheres Ansprechen in der Eigen- und Familienanamnese
- Verträglichkeit
- Verlaufscharakteristika z.B. Rapid Cycling
- Compliance
- Komorbide somatische und psychiatrische Erkrankungen
- Suizidgefährdung

4.4. Lithium

Das Element Lithium ist die in der Behandlung bipolarer Störungen am besten evaluierte Substanz und wird seit den 1950er Jahren eingesetzt.

4.4.2. Lithiumresponse: Studien zum intraindividuellen Verlauf vor und unter Lithiumtherapie zeigten meist eine signifikante Reduktion der Episodenzahl oder zumindest eine Abschwächung der Schwere der Episoden. Die Responderate liegt bei 40-80%.

Lithium ist in der Phasenprophylaxe der bipolaren Störung das Mittel der ersten Wahl (Goldstandard) und hat neben der antimanischen eine antidepressive und eine eigenständige, also von der Phasenprophylaxe unabhängige, antisuizidale Wirkung. Es ist besonders gut wirksam bei Patienten mit typischer Bipolar I Erkrankung und bei dieser Patientengruppe anderen Behandlungsoptionen überlegen.

<i>Prädiktoren für Lithiumresponse</i>	<i>Prädiktoren für Lithium Nonresponse</i>
<ul style="list-style-type: none"> • positive Familienanamnese für eine bipolare Störung • „klassische“, euphorische Manie • interepisodische Remission • gute Compliance • früheres Ansprechen auf Lithium 	<ul style="list-style-type: none"> • atypische bipolare Erkrankungen mit gemischten Episoden und/oder stimmungsinkongruenten psychotischen Symptomen • Rapid Cycling • psychiatrische Komorbidität • Alkohol- oder Drogenmissbrauch • Früheres Nicht-Ansprechen auf Lithium

Tab. 1: Prädiktoren für Ansprechen auf eine Lithium-Therapie

4.4.2. Lithium und Suizidprävention: Retrospektive Studien zeigten, dass unter Lithiumtherapie die auf das 29fach erhöhte Suizidmortalität bipolarer Patienten auf das Niveau der Normalbevölkerung gesenkt werden konnte. Lithium zeigte sich diesbezüglich Valproat und Carbamazepin überlegen. Der antisuizidale Effekt von Lithium ist möglicherweise bedingt durch seinen antiaggressiven Effekt, der tierexperimentell gut belegt ist [18].

4.4.3. Kardiovaskuläre Mortalität und Neuroprotektion: Die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bipolarer Patienten lässt sich durch langfristige Lithium-Therapie annähernd auf das Niveau der Normalbevölkerung senken. Ein neuroprotektiver Effekt von Lithium wird diskutiert [19], der im Tiermodell bereits zweifelsfrei gezeigt werden konnte.

4.4.4. Absetzen der Lithiummedikation: Nicht bestätigt werden konnte die Hypothese, dass im Verlauf einer Langzeitbehandlung Lithium seine Wirksamkeit verliert, und dass nach Absetzen und erneuter Aufnahme einer Lithiumtherapie diese nicht mehr gleich effektiv ist.

4.4.5. Serumspiegel: In der Rezidivprophylaxe werden Spiegel zwischen 0,6 bis 0,8 mmol/l angestrebt. Bei hohen Spiegeln (0,8-1,0 mmol/l) zeigt sich eine stabilere rezidivprophylaktische Wirkung als unter niedrigen (0,4-0,6 mmol/l) [23], wobei Verträglichkeitsprobleme eine hochdosierte Langzeitbehandlung limitieren. Spiegel unter 0,5 mmol/l sind in der Regel nicht wirksam.

Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig und lassen sich bei regelmäßigen Spiegelkontrollen, Psychoedukation und Wahl der individuell niedrigst wirksamen und bestverträglichen Dosis, meist vermeiden.

4.4.6. Intoxikation: Bei Spiegeln über 1,2 mmol/l kann es zu (neuro-) toxischen Symptomen kommen, über 2,0 mmol/l zeigen sich fast immer klinische Intoxikationssymptome. Eine Lithium- Intoxikation kann lebensbedrohlich sein.

Wichtig zur Vermeidung von Intoxikationen ist die Aufklärung von Patient und Angehörigen über Vergiftungssymptome und deren Ursachen.

Klinische Intoxikations-Symptome sind grobschlägiger Tremor, Erbrechen, Durchfälle, Bewusstseinstörung bis zum Koma und Krampfanfälle. Explizit aufgeklärt werden sollte über Intoxikationsgefahr aufgrund von Elektrolytverschiebungen und Dehydratation bei fieberhaften Infekten, Durchfällen, Erbrechen, verminderter Flüssigkeitszufuhr, starkem Schwitzen und salzarter Ernährung. Diuretika (Thiazide). ACE-Hemmstoffe und nichtsteroidale Antiphlogistika (Diclofenac, Ibuprofen) können die renale Elimination von Lithium beeinflussen und den Spiegel erhöhen.

4.5. Antikonvulsiva

Besonders Patienten mit atypischem Krankheitsverlauf profitieren von den Behandlungsoptionen mit Antikonvulsiva. Nebenwirkungen bilden sich im Verlauf der Behandlung oft zurück und können durch langsame Aufdosierung minimiert werden

Mit Antikonvulsiva behandelte Patienten sollten über Frühsymptome von Knochenmarksschädigungen (Fieber, Halsschmerzen, Mundulcera, Hämatome), Hautsymptome und Leberschädigung (Abgeschlagenheit, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gelbfärbung der Haut) aufgeklärt werden.

4.5.1. Carbamazepin

Carbamazepin ist in Deutschland seit Mitte der 90er Jahre als Mittel der zweiten Wahl für die Rezidivprophylaxe zugelassen.

Bei Rapid Cycling und atypischen Verläufen (mit stimmungsinkongruenten psychotischen Symptomen u./o. gemischten Episoden) ist Carbamazepin eine wichtige und gut wirksame Alternative zu Lithium. Bei der schizoaffektiven Störung vom bipolaren Typ scheinen Carbamazepin und Lithium gleichwertige Alternativen zu sein, wobei Carbamazepin in den Subgruppen mit depressiven oder Schizophrenie-ähnlichem Schwerpunkt in Studien besser abschnitt, bei schizomanischen Patienten zeigte sich Lithium wirksamer [20].

4.5.2. Valproinsäure

Valproat ist in Deutschland seit 2005 für die Rezidivprophylaxe zugelassen.

Der breite Einsatz von Valproat in der Rezidivprophylaxe ist derzeit noch nicht durch placebokontrollierte Studien abgesichert. Insbesondere Patienten mit Rapid Cycling und anderen atypischen Krankheitsmerkmalen scheinen von der Behandlung mit Valproat zu profitieren.

In einer Langzeitbeobachtung zeigten sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Valproat und Olanzapin [35].

4.5.3. Lamotrigin

Lamotrigin ist in Deutschland für die Rezidivprophylaxe bipolarer Störungen zur Verhinderung depressiver Episoden zugelassen.

Die Wirksamkeit von Lamotrigin in der Verhinderung depressiver Episoden ist durch placebokontrollierte, doppelblinde Studien gut belegt. Lamotrigin verhindert weniger effektiv das Auftreten manischer Episoden.

4.6. Atypische Neuroleptika

4.6.1. Olanzapin: Die am besten untersuchte Atypikum ist Olanzapin. Sowohl für die Monotherapie im Vergleich zu Lithium, Valproat und Placebo, als auch für die Add-On Therapie zu Lithium oder Valproat im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie konnten positive Ergebnisse gezeigt werden [6; 7; 8].

Olanzapin ist für die Behandlung der akuten Manie und für die Rückfallprophylaxe bei Patienten, die in der akuten Manie gut auf Olanzapin angesprochen haben, zugelassen.

4.6.2. Quetiapin

Es bestehen deutliche Hinweise aus kontrollierten Studien auf die Wirksamkeit bei akuten depressiven und manischen Phasen. Derzeit wird die Wirksamkeit von Quetiapin als Monotherapie bei Rapid Cycling und als Add-on Therapie zur Phasenprophylaxe bipolarer Störungen in großen, multizentrischen Studien geprüft.

Tabelle 2: Mood Stabilizer in der Rezidivprophylaxe bipolarer Erkrankungen

Substanz	Dosierung	Wichtige UAW	Kontrollen	Nachteile/ Interaktionen (Auswahl)	Wichtige Kontraindikationen
Lithium	nach Spiegel : 0,6-0,8 mmol/l; bei unzureichender Response anheben bis 1 mmol/l	Feinschlägiger Tremor, Polyurie, Polydypsie, Gewichtszunahme, Diarrhoe, Schilddrüsen- funktionsstörungen (Struma, Hypothyreose)	Spiegel, Elektrolyte, Kreatinin, TSH, EKG	Gefahr von bleibenden neurologischen und nephrologischen Schäden, geringe therapeutische Breite	Schwere Nierenfunktions- störungen , schwere Herz- Kreislauf- Krankheiten, Morbus Addison, Elektrolytstörung, natriumarme Ernährung, Schwangerschaft (im ersten Trimenon den Antikonvulsiva vorzuziehen)

Carbamazepin	nach Spiegel: 4-7 µg/ml bei Nüchtersprechen bis 10µg/ml; 1	Müdigkeit, Schwindel, Doppelbilder, Erhöhung der Leberwerte, Hyponatriämie Cave: lebensbedrohliche allergische Haut-Reaktion und	Spiegel, Leberfunktion, Blutbild, Elektrolyte, TSH	Komplexe pharmakokinetische Interaktionen durch Enzyminduktion (Antikonvulsiva, Antipsychotika), Induktion des eigenen Abbaus→ Dosisanpassung in ersten Wochen nötig, Kombination mit myelotoxischen Substanzen vermeiden	Knochenmarksschäden, akute intermittierende Porphyrrie, AV-Block, Schwangerschaft (besonders erstes Trimenon)
Valproat	nach Spiegel Ca. 50-100 µg/ml; benötigte Dosis variiert stark; 1	Übelkeit, Tremor, Müdigkeit, Gewichtszunahme, allergische Hautreaktion	Spiegel, Leberfunktion Blutbild	Hepatotoxizität, erhöht Lamotriginspiegel, komplexe Interaktion mit Carbamazepin	Akute oder chronische Lebererkrankungen (inklusive Familienanamnese), Pankreasfunktionsstörungen, Gerinnungsstörungen, Schwangerschaft (besonders erstes Trimenon)
Lamotrigin	Ca. 200 mg/Tag; 1	Kopf- und Gelenkschmerzen, allergische Haut-Reaktion	Leberfunktion, Blutbild	Cave: Lebensbedrohliche Hautreaktionen bei zu schneller Aufdosierung; Valproat erhöht und Carbamazepin senkt Lamotriginspiegel	Schwere Hautreaktionen unter früherer Lamotriginbehandlung
Olanzapin	Ca. 10 mg/Tag	Müdigkeit, Gewichtszunahme	Blutzucker, Leberfunktion Blutbild, Prolaktin, Gewicht, Blutdruck, EKG	Hyperglykämie, Carbamazepin senkt und Fluoxetin erhöht den Olanzapin-Serum-Spiegel	Leukopenie, Harnverhalt

1: Dosierung wie in der Epileptologie üblich, für bipolare Erkrankungen existieren keine Richtlinien

4.7. Wirkmechanismen der Phasenprophylaktika

Die für den stimmungsstabilisierenden Effekt verantwortlichen Wirkmechanismen sind unbekannt. **Lithium** zeigt umfangreiche Wirkungen auf intrazelluläre Signaltransduktionswege, die Genexpression, das cholinerge, noradrenerge sowie serotonerge System und verstärkt die GABAerge Neurotransmission. **Carbamazepin** inaktiviert spannungsabhängige Natriumkanäle und wirkt auf die intrazelluläre Signaltransduktion. **Valproat** bewirkt hauptsächlich eine Potenzierung der (inhibitorischen) GABAergen Neurotransmission. **Lamotrigin** wirkt über eine Blockade von Natriumkanälen (selektive Bindung an inaktivierten Natriumkanal), reduziert die (exzitatorische) Glutamat-Neurotransmission und beeinflusst die intrazelluläre Calciumkonzentration. Als Hauptursache für die Wirkung der Antipsychotika wird die Blockade zentraler Dopaminrezeptoren angenommen.

4.8. Generelle Empfehlung:

Die Langzeitbehandlung stellt besondere Anforderungen an die **Compliance** der Patienten. Daher ist es besonders wichtig, Nebenwirkungen zu vermeiden. Durch **psychoedukative Maßnahmen** wird der medikamentöse Therapieerfolg signifikant erhöht [21]. Nach der Akuttherapie sollten die verordneten Medikamente nicht gleich reduziert werden. Nach einer über mehrere Monate andauernden Phase der Erhaltungstherapie bei unveränderter Medikation sollte sorgfältig abgewogen werden, welche Medikation als Rezidivprophylaxe fortzuführen ist. In der Praxis ist eine erfolgreiche Langzeitbehandlung häufig eine Kombinationstherapie. Eine plötzliche Beendigung insbesondere der Lithiumbehandlung, erhöht das Rezidiv- und Suizidrisiko. Die Medikation sollte, falls unbedingt notwendig, sehr langsam ausgeschlichen werden. Eine Übersicht über die Empfehlungen der WFSBP [17] zur Rezidivprophylaxe unter Berücksichtigung der Subtypen der bipolaren Erkrankungen gibt Tabelle 3.

Bipolar I Ohne Rapid Cycling	Bipolar I Mit Rapid Cycling	BipolarII Ohne Rapid Cycling	Bipolar II Mit Rapid Cycling	Schizoaffektive Erkrankung (bipolarer Typ)
Lithium (A)	Kombination von Lithium und Carbamazepin (C) oder Valproat (C)	Lithium (C)	Lamotrigin (C)	Lithium (c); <i>Bei schizodominantem Typ:</i> Atypische Antipsychotika (A)
<i>Manie-dominanter Typ:</i> atypische Antipsychotika (insbesondere Olanzapin(A)); <i>Depressions-dominanter Typ:</i> Lamotrigin (A)	<i>Manie-dominanter Typ:</i> Lithium (C), Olanzapin (D); <i>Depressions-dominanter Typ:</i> Lamotrigin (D)	Carbamazepin (D)	Valproat (D)	Carbamazepin (C);
Valproat (B)	Carbamazepin(D) Clozapin (D)	Valproat (-) Lamotrigin (-) <i>mit vorwiegender Depression:</i> modernes Antidepressivum (-)	Lithium (-) Carbamazepin(-)	Valproat (D); atypische Antipsychotika (-)
Carbamazepin (B); <i>mit schweren Manien:</i> Klassische Antipsychotika, Clozapin, Risperidon; <i>mit vorwiegender Depression:</i> modernes Antidepressivum in Kombination mit mood stabilizer (D), Erhaltungs-EKT (D)	Nimopidin (B)	atypische Antipsychotika (-); Erhaltungs EKT	Nimopidin (-); atypische Antipsychotika (-)	Typische Neuroleptika (-); Erhaltungs- EKT (-)

Tab. 3: WFSBP-Empfehlungen zur Langzeitbehandlung bipolarer Erkrankungen [17], siehe www.wfsbp.org

Bei schwerer Erkrankung und/oder Therapierefraktarität werden bereits in frühen Behandlungsstadien Kombinationstherapien empfohlen. Das Evidenzlevel für die Effektivität steht in Klammern hinter den Substanzen. In der klinischen Praxis spielen auch andere Aspekte, wie Toleranz und Interaktionen eine ebenso wichtige Rolle.

4.4. Therapie bei Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Unterbrechung einer Langzeitprophylaxe mit Lithium, Carbamazepin oder Valproat wird bei Kinderwunsch diskutiert, dabei sollte ein langsames Ausschleichen der Medikation über drei Monate angestrebt werden. Das teratogene Risiko unter Lithium-Therapie (Haupt- Risiko: kardiovaskuläre Fehlbildungen) ist geringer ausgeprägt als unter den Antikonvulsiva Carbamazepin und Valproat, welche das Risiko für Neuralrohr- und Urogenitaltrakt-Verschlussstörungen erhöhen. Carbamazepin ist zusätzlich u.a. mit erhöhten Raten von Entwicklungsstörungen, kraniofazialen Anomalien und Wachstumsretardierungen assoziiert. Für eine statistisch gesicherte Einschätzung des teratogenen Risikos von Lamotrigin reicht die derzeitige Datenlage nicht aus. Lithium ist daher im ersten Trimenon vorzuziehen, wenn keine Unterbrechung der Phasenprophylaxe erfolgen soll. Ist die Schwangerschaft bereits eingetreten, muss der Mood-Stabilizer nicht unbedingt abgesetzt werden. Es sollte eine sorgfältige Aufklärung, Schulung und enge Überwachung der schwangeren Frau erfolgen. Zusätzliche Folsäuregaben werden bei Valproat und Carbamazepin-Therapie empfohlen. Stillen ist unter strenger Überwachung möglich, große Vorsicht ist bei Antikonvulsiva (aufgrund unzureichender Datenlage) sowie typischen und atypischen Neuroleptika wegen der Möglichkeit von EPMS auch bei niedrigen Neuroleptika-Spiegeln geboten.

5. Therapieresistente Verlaufsformen

5.1. Einführung

Prophylaxeresistente Therapieverläufe und Rapid Cycling stellen mit einer Häufigkeit zwischen 12-24 % eine große Herausforderung in der Behandlung der bipolaren Erkrankung dar. Es ist wichtig, eine sogenannte Pseudoresistenz, z.B. durch Non-Compliance, auszuschließen. Neben der Umstellung auf eine andere Monotherapie ist eine Kombinationsbehandlung von zwei etablierten Phasenprophylaktika vielversprechend, wenngleich Daten aus prospektiv-kontrollierten Studien leider sehr rar sind. Ist diese Strategie nicht erfolgreich, können neuere antiepileptische Substanzen, Schilddrüsenhormone, SSRI oder atypische Antipsychotika in Kombination zum Einsatz kommen.

5.2. Begriffsdefinitionen

5.2.1. Prophylaxeresistenz

Vorgeschlagene Definition: Kommt es bei zwei aufeinanderfolgenden, adäquaten Therapieversuchen mit Stimmungsstabilisierern nach einem ausreichend langen Beobachtungszeitraum zu erneuten Rezidiven, so kann man von Prophylaxeresistenz sprechen [22].

Ein Therapieversuch gilt als adäquat, wenn über einen ausreichend langen Zeitraum (≥ 12 Monate; Rapid Cycling: ≥ 6 Monate) eine Medikation mit etablierten Stimmungsstabilisatoren mit therapeutischen Serumspiegeln gewährleistet war.

5.2.2. Rapid Cycling

Rapid Cycling kann als eine Sonderform der prophylaxeresistenten, bipolaren Erkrankung angesehen werden.

Definition: mindestens 4 affektiven Episoden innerhalb von 12 Monaten

Die Ausrichtung der affektiven Episoden spielt dabei keine Rolle: die Episoden können also (hypo-) manisch, gemischt oder depressiv sein; gefordert wird eine interepisodische Remission (Mindestzeitraum von 2 Monaten) sofern kein direkter Switch zwischen Manie und Depression stattfindet

5.3. Vorgehen bei Prophylaxeresistenz

5.3.1. Ausschluss von „Pseudoresistenz“

Bei Rezidiven sollte durch häufigere Serumspiegel-Bestimmung die Compliance gesichert werden. Begleitende Faktoren, wie anhaltend belastende Lebensumstände oder Substanzabusus sollten als mögliche Gründe für ein Therapieversagen re-evaluiert werden. Für die Verlaufs-Beurteilung bietet sich die Spiegelmethode an, d.h. der Vergleich eines gleich langen Zeitraums vor Prophylaxebeginn mit dem unter erfolgreicher Prophylaxe für die Dauer von zwei Zyklen.

Tab. 5.1.: Vorgehen bei Verdacht auf Prophylaxeresistenz [22]

- Graphische Darstellung des Krankheitsverlaufes (Krankheitsepisoden, Krankenhausaufenthalte, Medikation) **siehe Abb. 5.1 u. 5.2.**
- Diagnose überprüfen und spezifizieren unter Berücksichtigung von Unterformen der Störung und der Zusatzcodierung der Verlaufsbeschreibung (z.B. mit oder ohne Vollremission im Intervall, saisonales Muster, Rapid Cycling, psychotische Merkmale, atypische Merkmale)
- Compliance mehrfach prüfen (Spiegelkontrolle !)
- Suche nach interkurrierenden somatischen Erkrankungen (z.B. endokrinologische, neurologische und autoimmunologische Erkrankungen, hirnorganische Beeinträchtigungen) und ggf. Therapie
- Therapie psychiatrischer Comorbidität (häufig: Abhängigkeitserkrankungen, Abusus)
- Suche nach psychosozialen Belastungsfaktoren
- Anheben der Prophylaktika-Serumspiegel in hochnormale Bereiche

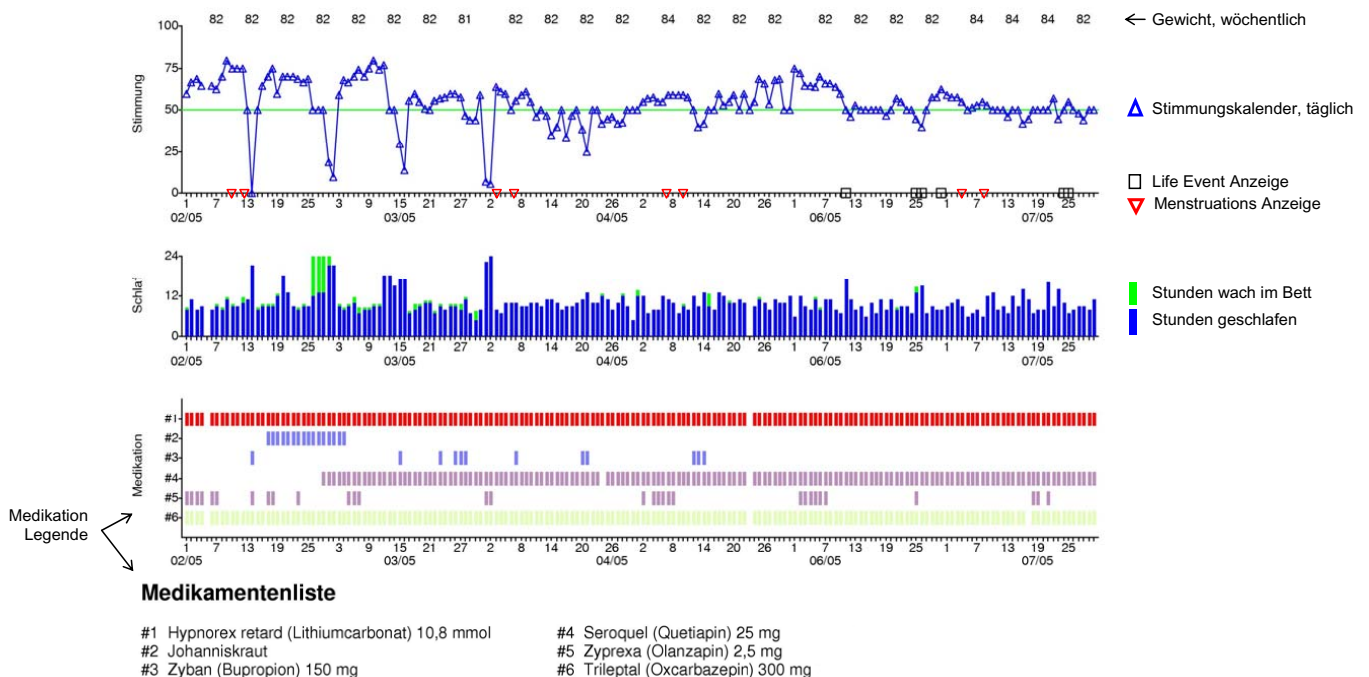
Lithium bis 1.0 mmol/l
 Carbamazepin bis 10-12 mg/l
 Valproat bis 100-120 mg/l

- Absetzen von Substanzen, die Rapid Cycling induzieren können (Trizyklika, Stimulantien)
- Addition von L-Thyroxin in niedriger Dosis (75-125µg/die), wenn basales TSH erhöht (Grad II oder subklinische Hypothyreose)

Abb. 5.1. und 5.2.:

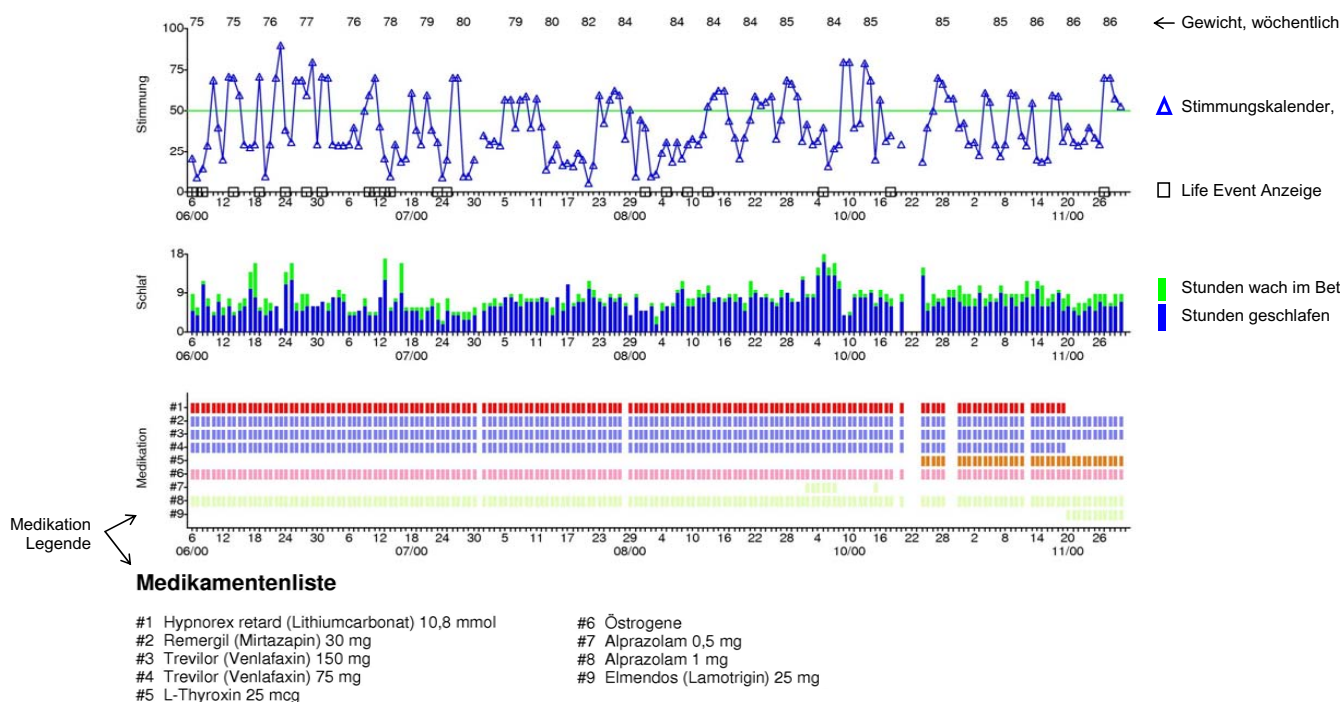
Die Graphische Darstellung des Krankheits- und Therapieverlaufes mittels eines Life Chart Modells ist bei schwierigen Verläufen unerlässlich, um das Ansprechen auf die verordnete Therapie zu überprüfen. Dabei kann eine Papier Version eines Life-Charts zum Einsatz kommen. Eine optimale Lösung stellt das speziell für bipolare Patienten entwickelte elektronische Tagebuch ChronoRecord© dar, das für Patient und Behandler den Verlauf über frei wählbare Zeitintervalle graphisch darstellt [23]. Erfasst werden Stimmung, Schlaf, Gewicht, Menstruation und die eingenommene Medikation. Beispiel 1 zeigt einen 64jährigen Bipolar II Patienten mit Rapid Cycling und Polypharmazie. Beispiel 2 zeigt eine 42-Jährige Bipolar I Patientin mit Ansprechen auf Lithium und Schilddrüsenhormon.

Beispiel 1: 180 Tage elektronischer Stimmungskalender (Chronorecord©) einer 43-jährigen Frau mit Bipolarer Störung, Typ II



Beispiel 2:

180 Tage elektronischer Stimmungskalender (Chronorecord©) einer 64-jährigen Frau mit Bipolarer Störung, Rapid Cycling



5.3.2. Grundregel: eine Stabilisierung sollte vorrangig mit Mood Stabilizern durchgeführt werden, wohingegen die Verwendung von Antidepressiva gut begründet und eingeschränkt erfolgen sollte, um ein „Aufschaukeln“ von Krankheitszyklen und damit eine künstlich herbeigeführte Phasenakzelerierung zu vermeiden.

5.3.3. Optimierung der aktuellen Phasenprophylaxe

Besonders bei manischen Rezidiven kann eine Anhebung der Dosis auf hochnormale Spiegel eine Verbesserung der Prophylaxe bewirken. Für Lithium ist eine verbesserte Prophylaxe manischer Rezidive bei hohen therapeutischen Spiegeln (0,8 – 1,2 mmol/l) wahrscheinlich, bei vornehmlich depressiven Rezidiven, kann eine Einstellung auf niedrignormale Spiegel eine Verbesserung ergeben [24]. Für Carbamazepin und andere Mood Stabilizer konnte bisher kein klarer Zusammenhang zwischen Serumspiegel und phasenprophylaktischer Wirksamkeit gezeigt werden.

5.3.4. Umstellung auf ein anderes Phasenprophylaktikum

Für eine Umstellung auf ein alternatives Phasenprophylaktikum bei mangelndem Therapieerfolg gibt es kaum evidenzgestützte Befunde. Bei Therapieresistenz bzw. Rapid Cycling scheint kein Mood Stabilizer eine überlegene Wirkung zu haben [25]. Wurde ein phasenprophylaktischer Partialresponse erreicht, wird meist eine Kombinationsbehandlung einer Umstellung vorgezogen, um den erlangten Therapieerfolg nicht zu gefährden. Lassen intolerable Nebenwirkungen oder eine Verlaufs-Verschlechterung eine Umstellung sinnvoll erscheinen, sollten die Phasenprophylaktika nach klinischen Merkmalen der Erkrankung ausgewählt werden: Einem Patienten mit atypischen Symptomen bei Lithium-Nonresponse sollte am ehesten zu einer Carbamazepin-Therapie, einem Patienten mit vorwiegend depressiven Rezidiven, bei Nichtansprechen auf Lithium zu einer Lamotrigin-Therapie geraten werden [25]. Für Clozapin liegen nur unzureichende Daten vor, so dass eine Empfehlung bei Prophylaxeresistenz aufgrund des ungünstigem Nebenwirkungsprofils fragwürdig ist.

5.3.3. Kombinationsbehandlungen:

Trotz weiter Verbreitung in der klinischen Praxis ist die wissenschaftliche Evidenz für Kombinationstherapien noch unzureichend.

5.3.3.1 Mood Stabilizer plus Mood Stabilizer

Die beste Evidenz besteht für die Kombination von Lithium und Carbamazepin, wobei aufgrund einer auf mehr als das Doppelte erhöhten Nebenwirkungsrate die Spiegel am jeweils unteren therapeutischen Bereich gewählt werden sollten [26]. Auch für die Kombination aus Lithium und Valproat ließ sich ein erhöhter Rückfallschutz bei deutlich erhöhter Nebenwirkungsrate zeigen. Bei unzureichender Wirksamkeit dieser Kombinationen kann eine Dreifach-Kombination (aus: Lithium, Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin) zum Therapieerfolg führen. Die Kombination von Lithium mit Lamotrigin scheint bei noch unzureichender Datenlage aufgrund unterschiedlicher Wirkschwerpunkte und der weitgehend unbedenklichen Interaktion vielversprechend.

5.3.3.2. Mood Stabilizer plus Antidepressivum

Von dem Einsatz von Antidepressiva in der Rezidivprophylaxe wurde zunehmend abgeraten. Für Lithium in Kombination mit trizyklischen Antidepressiva zeigte sich keine Überlegenheit der Kombinationsbehandlung gegenüber der Lithium-Monotherapie, jedoch eine deutliche höhere Rückfallrate innerhalb der Antidepressiva-Monotherapie-Gruppe, hauptsächlich durch Auslösen manischer/gemischter Episoden. Neuere Daten aus der Stanley Foundation Bipolar Network – Gruppe zeigen, dass eine **Kombination von modernen Antidepressiva plus Stimmungsstabilisator** in Abhängigkeit von der gewählten Substanz einen signifikant erhöhten Rückfallschutz gegen depressive Phasen bedeuten kann: Für Bupropion (in Deutschland nicht in dieser Indikation zugelassen) und Sertralin ergaben sich kaum erhöhte „Switch“-Raten gegenüber Placebo, während dies für Venlafaxin in einer den trizyklischen Substanzen ähnlich hohen Rate der Fall war [14].

Für prophylaxeresistente Patienten mit Bipolar- II-Verlauf ohne Rapid Cycling kann eine Kombination aus modernem Antidepressivum (z.B. SSRI) und Phasenprophylaktikum ein wirksamer Rückfallschutz sein.

5.3.3.3. Mood Stabilizer plus Neuroleptikum

Für Olanzapin plus Lithium oder Valproat konnte gegenüber der Lithium Monotherapie eine tendenziell besserer prophylaktische Wirksamkeit, aber keine klare Überlegenheit der Kombination gezeigt werden. Ein deutlicher Nachteil der Kombinationstherapie ist die stärkere Gewichtszunahme [7]. Es liegen ebenfalls erste positive Ergebnisse für Quetiapin als Add-On zu Lithium oder Valproat vor.

5.3.3.4. Neuroleptikum plus Antidepressivum

Klassische Neuroleptika und ältere Antidepressiva werden bei der Langzeittherapie der bipolaren Erkrankung auf Grund mangelnder Effektivität und ungünstigem Nebenwirkungsprofil nicht empfohlen.

5.3.3.4 Experimentelle und neuartige Substanzen

Sind alle gängigen Substanzen ausgeschöpft, bieten sich folgende Alternativen an:

5.3.3.4.1. Schilddrüsenhormone

Die Schnittmenge von Symptomen von Schilddrüsen- und affektiven Erkrankungen ist seit langem bekannt. Die Prävalenz von subklinischen Hypothyreosen wird unterschätzt. Antidepressive Therapiemaßnahmen (Antidepressiva, Carbamazepin, Lithium, EKT, Lichttherapie etc.) können insbesondere bei klinischer Wirksamkeit zu einem Absinken der Schilddrüsenhormonkonzentration im Blut führen. Die erhöhte Prävalenz einer Hypothyreose bei Rapid Cycling Patienten wird als ein möglicher pathogenetischer Faktor dieser Verlaufsform diskutiert.

Die zusätzliche Gabe von T₃ und L-Thyroxin ist hinsichtlich der akuten antidepressiven Therapie relativ gut

untersucht. Auch zur phasenprophylaktischen Wirkung liegen positive Befunde vor: In Studien zur Therapie mit hochdosiertem L-Thyroxin als Add-On konnte bei 50 % der Patienten ein Ansprechen hinsichtlich der Rezidivprophylaxe gezeigt werden; weitere 29 % zeigten einen zumindest abgeschwächten Phasenverlauf der Erkrankung. Dabei zeigte sich die Dosis von 200 – 600 µg als überraschend gut verträglich [27]. Bislang ergaben sich keine Hinweise auf Organschädigungen wie z.B. Osteoporose bei langfristiger Einnahme supraphysiologischer L-Thyroxin-Dosen.

5.3.3.4.2. Weitere Antikonvulsiva

Oxcarbazepin ist im Vergleich zu Carbamazepin aufgrund fehlender Epoxidbildung weniger toxisch und aufgrund fehlender Enzyminduktion interaktionsärmer. Daten zur prophylaktischen Wirksamkeit sind noch unzureichend.

Das Antikonvulsivum Topiramat hat sich als bedingt effektiv erwiesen, und ist aufgrund der häufig erwünschten Nebenwirkung einer Gewichtsabnahme eine mögliche Zusatzoption in der Phasenprophylaxe.

Neuere Daten zeigen bei relativ guter Verträglichkeit einen möglichen, positiven Effekt von Leviracetam [28].

Die Substanzen Gabapentin und Tiagabin werden wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils bei zweifelhafter Effektivität derzeit kaum noch untersucht.

5.3.3.4.3. Weitere experimentelle Therapien

Die vielfach ungesättigten, essentiellen **Omega-3-Fettsäuren** sind als diätetischer Zusatz bei therapieresistenten, bipolaren Patienten eingesetzt worden. Bei einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil scheinen diese Substanzen protektiv gegen Stress zu wirken, die Rolle als Stimmungsmodulatoren bleibt umstritten.

Kalzium-Antagonisten sind weitgehend aus der Diskussion verdrängt worden, obwohl eine Reihe positiver Befunde über den Einsatz bei affektiven Störungen vorliegen. Der bei affektiven Störungen veränderte intrazelluläre Kalziumspiegel legt eine mögliche Wirkung der Kalzium-Antagonisten nahe.

Behandlungen mit Serotonin-Vorläufersubstanzen (L-Tryptophan), Geschlechtshormonen, Spurenelementen und Aldosteronantagonisten haben in der Praxis keine Relevanz erlangt.

Sofern Patienten in der Akutbehandlung gut auf **Elektrokonvulsionstherapie** angesprochen haben besteht die Möglichkeit der **Erhaltungs-EKT** bei schwerer therapieresistenter, bipolarer Erkrankung.

5. 4. Behandlung von Patienten mit Rapid Cycling Verlauf

Als allgemeine Behandlungsstrategie sollte gelten, dass eine wirksame Phasenprophylaxe vor der Behandlung akuter Episoden Vorrang hat, die Compliance des Patienten ist wiederholt zu evaluieren.

Durch häufigere Spontanremissionen, und durch die erhöhte Gefahr eines Switches ändert sich die Polarität der Erkrankung schneller als bei Non- Rapid- Cycling Patienten. Dies führt zu der Gefahr, dass man in der Behandlung eines Rapid – Cycling dem Krankheitsverlauf „hinterherläuft“. Antidepressiva sollten, vermieden werden, da die Gefahr von Switch und Phasenbeschleunigung besteht. Die Wirksamkeit einer ersten, phasenprophylaktischen Therapie scheint nur bei 40 – 60 % zu liegen. Entgegen früheren Meinungen konnte sich in neueren, prospektiven, kontrollierten Studien kein Vorteil von Valproat gegenüber Lithium zeigen lassen. **Aus der aktuellen Datenlage lässt sich keine Überlegenheit einer phasenprophylaktischen Substanz über eine andere ableiten [29].**

Abbildung 5.3.

5.5. Ausblick

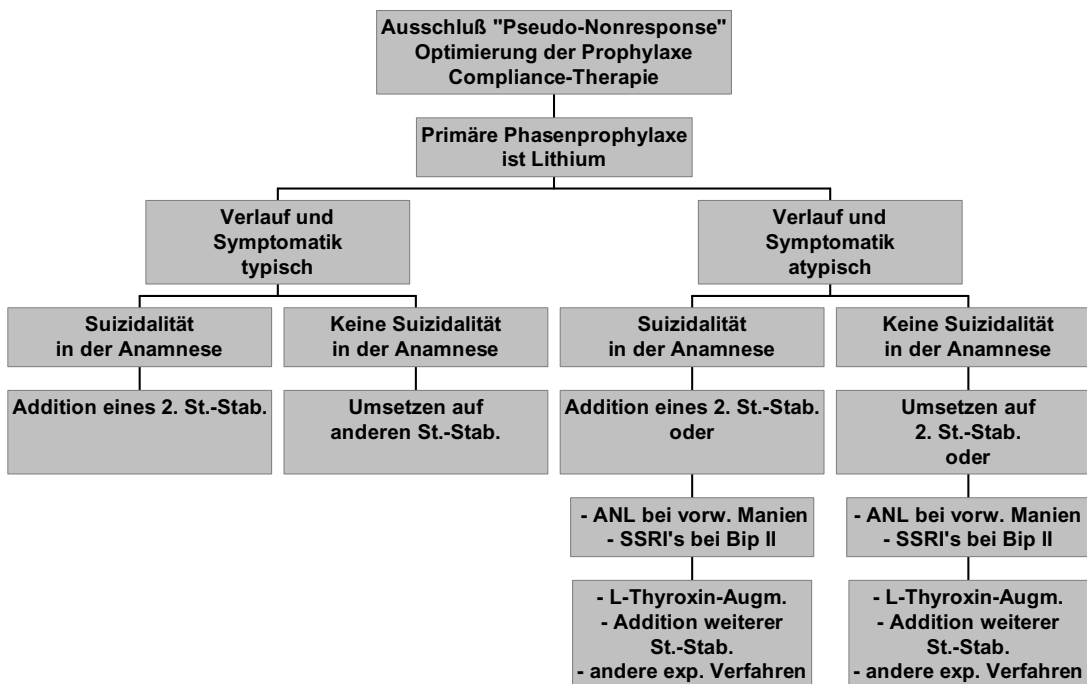
Vor allem Kombinationstherapien von Mood Stabilizern erscheinen vielversprechend und sollten verstärkt Gegenstand psychiatrischer Forschung sein. Experimentelle Verfahren, vor allem die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen, könnten weitere Bausteine einer effektiven Therapie bei Prophylaxeresistenz und Rapid Cycling sein.

6. Kernaussagen:

In der Behandlung der bipolaren Erkrankung ist Lithium mit antimanischer, antidepressiver und antisuizidaler Wirkkomponente der Goldstandard. Die Therapie akuter Episoden ist zugleich der erste Schritt in die Rezidivprophylaxe, was bei der Auswahl des Medikamentes bedacht werden sollte. Die Indikation zur Rezidivprophylaxe ist frühzeitig zu stellen. Besonders klassische Bipolar Typ I Erkrankungen sprechen gut auf Lithium an. Bei atypischer Symptomatik und Rapid Cycling stellen die Antikonvulsiva Valproat und Carbamazepin wertvolle Alternativen dar. Valproat zeigt eine gute antimanische Wirksamkeit und ist, wie Olanzapin, Mittel der ersten Wahl bei gemischten Episoden. Lamotrigin hat seinen Wirkschwerpunkt in der Therapie und insbesondere Prävention depressiver Episoden. Atypische Antipsychotika gewinnen in der Monotherapie des manischen Syndroms und in der Kombinationstherapie zur Verbesserung von antidepressiver und phasenprophylaktischer Wirkung an Bedeutung. Der Einsatz von Antidepressiva zur Therapie depressiver Episoden sollte aufgrund der Gefahr von Manieinduktion und Phasenbeschleunigung nur in Verbindung mit Mood Stabilizern erfolgen und zeitlich begrenzt sein, wobei SSRI Mittel der ersten Wahl sind. Besonders bei Bipolar I Patienten ist auf einen Manieschutz zu achten. Bei Rapid Cycling sollte generell auf Antidepressiva verzichtet werden. In der Langzeitbehandlung ist eine Darstellung mittels Life-Chart Methodik, idealerweise in elektronischer Form, unentbehrlich. Bei Verdacht auf Prophylaxeresistenz muss eine Pseudoresistenz ausgeschlossen und die Serum-Spiegel bestimmt und optimiert werden. In der Praxis ist eine wirkungsvolle Phasenprophylaxe häufig eine Kombinationstherapie mit Mood Stabilizern, wobei auf Interaktionen zu achten ist. Die beste Datenlage besteht für Carbamazepin plus Lithium. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkschwerpunkte erscheint die Kombination von Lithium und Lamotrigin vielversprechend. Führt eine Zweierkombination nicht zum Erfolg, kann eine Dreierkombination versucht werden. Eine weitere Möglichkeit zur Durchbrechung der Prophylaxeresistenz stellt die Gabe von L-Thyroxin in supraphysiologischer Dosierung dar.

Abbildung 5.3: Algorithmus bei Prophylaxeresistenz [modifiziert nach 30]

Abbildung 5.3: Algorithmus bei Prophylaxeresistenz [modifiziert nach 30]



Abkürzungen: CBZ = Carbamazepin; VAL = Valproat; LAM = Lamotrigin; ANL = atypische Neuroleptika;
St.-Stab. = klassische Stimmungsstabilisierer neben Lithium (CBZ, VAL, LAM); Bip II = bipolare Störung Typ II

Literatur:

- 1 Grunze H, Kaspar S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorder, Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4(1):5-13
- 2 Krüger S, Bräunig P, Grunze H, Official Guidelines for the Treatment of Acute Manie. *Psychiat Prax* 2006; 33, Suppl1: S2-S6
- 3 Lennkh C, Simhandl C (2000) Current aspects of valproate in bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 15:1-11
- 4 Mensink GJ, Slooff CJ (2004) Novel antipsychotics in bipolar and schizoaffective mania. *Acta Psychiatr Scand* 109: 405-419
- 5 Bowden CL (2005) Atypical antipsychotic augmentation of mood stabilizer therapy in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 66 Suppl 3:12-19
- 6 Tohen M, Ketter TA, Zarate CA et al. (2003) Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 160:1263-1271
- 7 Tohen M, Chengappa KN, Suppes T et al. (2004) Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser vs. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 184:337-45
- 8 Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Müller-Oerlinghausen B, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR, Bowden CL (2005) 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
- 9 Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M (2005) Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 21:923-934
- 10 Müller-Oerlinghausen, Berghöfer A, Bauer M (2002) Bipolar disorder. *Lancet* 359:241-247
- 11 Bschor T, Bauer M (2005) Bipolare Depressionen. In: *Akute und therapieresistente Depressionen: Pharmakotherapie, Psychotherapie, Innovationen. 2., vollständig neubearbeitete Auflage.* Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg.) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 329-343
- 12 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD, Lamictal 602 Study Group (1999) A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60:79-88
- 13 Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, Vieta E, Möller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2002) 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* 3:115-124
- 14 Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy S, Keck P, Grunze H, Walden J, Stanley Foundation Bipolar Network. A reevaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord* 2003 :396-406

- 15 Bauer M, London ED, Rasgon N, Berman SM, Frye MA, Altshuler L, Mandelkern MA, Bramen J, Voytek B, Woods R, Mazziotta JC, Whybrow PC (2005) Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in women with bipolar depression. *Mol Psychiatry* 10:456-469
- 16 Nolen WA, Knoppert-van der Klein EAM, Bouvy PF, Honig A, Klompenhower JI, De Wit A, Ravelli DP (2001) Richtlijn bipolaire stoornissen. Boom, Amsterdam
- 17 Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Möller HJ (2004) 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* 5:120-135
- 18 Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Ahrens B (2003) The antisuicidal and mortality-reducing effect of lithium prophylaxis: consequences for guidelines in clinical psychiatry. *Can J Psychiatry*. 48:433-439
- 19 Bauer M, Alda M, Priller J, Young LT; International Group For The Study Of Lithium Treated Patients (IGSLI) (2003) Implications of the neuroprotective effects of lithium for the treatment of bipolar and neurodegenerative disorders. *Pharmacopsychiatry* 36:250-254
- 20 Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GA, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1997) Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247:42-50
- 21 Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A et al (2003) 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
- 22 Bauer M, Ströhle A (1999) Behandlungsstrategien bei prophylaxeresistenten bipolaren Störungen. *Nervenarzt* 70: 587-599
- 23 Bauer M, Grof P, Gyulai L, Rasgon N, Glenn T, Whybrow PC (2004) Using technology to improve longitudinal studies: self-reporting with ChronoRecord in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6:67-74
- 24 Kleindienst N, Severus WE, Möller HJ, Greil W (2005) Is polarity of recurrence related to serum lithium level in patients with bipolar disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255:72-74
- 25 Calabrese JR, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Findling RL (2005) New data on the use of lithium, divalproate, and lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 20:92-95
- 26 Baethge C, Baldessarini RJ, Mathiske-Schmidt K, Hennen J, Berghofer A, Müller-Oerlinghausen B, Bschor T, Adli M, Bauer M (2005) Long-term combination therapy versus monotherapy with lithium and carbamazepine in 46 bipolar I patients. *J Clin Psychiatry* 66:174-82
- 27 Bauer M, Berghofer A, Bschor T, Baumgartner A, Kiesslinger U, Hellweg R, Adli M, Baethge C, Müller-Oerlinghausen B (2002) Supraphysiological doses of L-thyroxine in the maintenance treatment of prophylaxis-resistant affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 27:620-628
- 28 Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Leverich GS, Kupka R, Nolen WA, Luckenbaugh DA, Walden J, Grunze H (2005), Preliminary observations on the effectiveness of levetiracetam in the open adjunctive treatment of refractory bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 66:370-374
- 29 Calabrese JR, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Findling RL (2005) New data on the use of lithium, divalproate, and lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 20:92-95

30 Berghöfer A, Adli M, Baethge C, Bauer M, Bschor T, Müller-Oerlinghausen B, Schäfer M, Schmitz B (2006) Modul: Phasenprophylaxe. In: Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland (2. Auflage), Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. (Hrsg), Norderstedt, in Druck

Über die Autoren

Roland Ricken

Jahrgang 1975, Studium der Humanmedizin in Bochum, Berlin und Rio de Janeiro. 2005 Approbation, seitdem Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte.

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Michael Bauer

1977-1989 Studium der Biologie und Humanmedizin an der Universität Konstanz und der Freien Universität Berlin (FUB). 1989-1991 Arzt im Praktikum in einer Praxisgemeinschaft für Nervenheilkunde in Berlin und an der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik, FUB. 1998 Facharzt für Psychiatrie. 2001 Habilitation im Fach Psychiatrie, FUB. Seit 2004 leitender Oberarzt, Leiter der Instituts- und Hochschulambulanz und Leiter der Spezialambulanz Bipolare Erkrankungen und C3-Professor für Psychiatrie an der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Leitung eines Teilprojekts im Kompetenznetz Depression, 2. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V., Chairman der International Task Force on Unipolar Depressive Disorders.

Forschungsschwerpunkte: unipolare und bipolare Störungen, Therapieresistenz, funktionelle Bildgebung.

Abkürzungen: CBZ = Carbamazepin; VAL = Valproat; LAM = Lamotrigin; ANL = atypische Neuroleptika; St.-Stab. = klassische Stimmungsstabilisierer neben Lithium (CBZ, VAL, LAM); Bip II = bipolare Störung Typ II