

CliniCum psy

Das Medium für Psychiatrie und Neurologie
in Kooperation mit der ÖGPB

Bipolare Störungen Medikamentöse Therapie



Konsensus-Statement – State of the art 2003

Univ.-Prof. Dr. Harald Aschauer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger,
Prim. Dr. Ernst-Jörg Friedl, O. Univ.-Prof. Dr. Max H. Friedrich,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Haring, Prim. Dr. Marion Kalousek,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter König,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Thomas Platz,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck, Dr. Sitra Tauscher-Wisniewski,
Prim. Dr. Elmar Windhager, Dr. Wilhelm Wolf

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper
Co-Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Johannes Tauscher



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychopharma-
kologie und Biologi-
sche Psychiatrie

Vorwort



**O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c.
Siegfried Kasper**

Klin. Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien



**Univ.-Prof. Dr.
Johannes Tauscher**

Klin. Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien

Die bipolare Störung, früher als manisch-depressive Erkrankung bezeichnet, ist eine mit erheblicher psychosozialer Behinderung einhergehende Langzeiterkrankung. Die Mortalität ist nicht nur auf Grund des deutlich gesteigerten Suizidrisikos im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht, sondern auch durch körperliche, vorwiegend kardiovaskuläre Erkrankungen. Letzteres v.a. deswegen, weil sich Patienten in der manischen bzw. depressiven Verstimmung oft einer fachgerechten Behandlung entziehen. Sowohl die Diagnostik als auch die Therapie bipolarer Erkrankungen ist gerade in den letzten Jahren intensiv erforscht worden. Der früher eher eng gefasste Begriff der „manisch-depressiven Erkrankung“ wird heute auch durch den Begriff des „bipolaren Spektrums“ ergänzt, zu dem neben dem zylothymen und hyperthymen Temperament die Zylothymia sowie die Bipolar-II-Erkrankung (d.h. depressive Phasen mit Hypomanien) zählen. Zu den Sonderformen, die einer besonderen klinischen Aufmerksamkeit bedürfen, zählen das Rapid Cycling bzw. der Mischzustand.

Lithium war das erste spezifisch wirkende Psychopharmakon, das, wie 1949 von Kade beschrieben, vorwiegend bei euphorischer Manie wirkt. Es zeigte sich jedoch, dass bei anderen diagnostischen Facetten der bipolaren Erkrankung Lithium nicht den gewünschten therapeutischen Stellenwert erreicht, sodass die Notwendigkeit für die Weiterentwicklung von vorwiegend aus dem Bereich der Antiepileptika stammenden Pharmaka sowie für die atypischen Antipsychotika bestand. Carbamazepin, Valproinsäure sowie Oxcarbazepin haben sich in der Langzeitbehandlung bipolarer Patienten bewährt. Lamotrigin, ein vor kurzem eingeführtes Phasenprophylaktikum, stellt für die Gruppe der Antiepileptika die neueste effektive Entwicklung dar.

In der Gruppe der atypischen Antipsychotika – wobei in dem Zusammenhang der Indikation einer bipolaren Störung speziell auf die unglückliche Wortwahl „Antipsychotika“ hingewiesen werden sollte – haben eine Reihe von Untersuchungen für fast alle Vertreter dieser Gruppe Effizienz in der Akut- und bei einigen wenigen in der Langzeittherapie ergeben. Im Gegensatz zur Gruppe der atypischen Antipsychotika und der Medikamente aus der Gruppe der Antiepileptika sind die Antidepressiva bei der bipolaren Erkrankung sehr schlecht untersucht und bedürfen einer weiteren wissenschaftlichen Abklärung.

In dem vorliegenden Konsensus-Dokument wurde mit österreichischen Experten sowohl in einer persönlichen Diskussionsrunde als auch in schriftlichem Austausch die Problematik zur Diagnostik und Therapie bipolarer Erkrankungen erarbeitet. Das hier vorgestellte Statement stellt die konsensuelle Meinung der TeilnehmerInnen in der Arbeitsgruppe dar. Diese Arbeit wurde durch die finanzielle Unterstützung von insgesamt acht Unternehmen der Arzneimittelindustrie ermöglicht, die sich die Kosten teilen. An dieser Stelle möchten wir ihnen recht herzlich für diese Unterstützung danken. Die Patronanz dieses Konsensus-Statements wird, wie schon bei den vorangegangenen Statements zu Depression und Schizophrenie, durch die Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) übernommen. Dieses Konsensus-Statement soll vor allem für die tägliche Praxis

eine Unterstützung für eine effektive und praxisnahe Therapie von Patienten mit bipolaren Störungen darstellen, aber auch im Umgang mit an Agenden der Psychiatrie Interessierten, wie sie z.B. politische Gremien darstellen, als Ausgangspunkt für eine kostengünstige Bewältigung dieser Erkrankung dienen.

Wir hoffen sehr, dass das Konsensus-Statement „Bipolare Störungen“ für die Behandlung und das Verständnis dieser Erkrankung für Sie nützlich ist, und freuen uns über eine gelegentliche Rückmeldung.

In diesem Sinne zeichnen



O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper



Univ.-Prof. Dr. Johannes Tauscher



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychopharma-
kologie und Biologi-
sche Psychiatrie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Ätiologie und Genetik

3. Diagnostik

4. Akuttherapie der bipolaren Störung

- 4.1 Manische Episode (ohne psychotische Symptome)
- 4.2 Akute Manie mit psychotischen Symptomen
- 4.3 Mischzustände (DSM-IV) oder gemischte Episode (ICD-10)
- 4.4 Rapid Cycling

- 4.5 Akute Depression im Rahmen bipolarer Störung
- 4.6 Schizoaffektive Störungen
 - 4.6.1 Manie im Rahmen einer schizoaffektiven Störung
 - 4.6.2 Depressive Episode im Rahmen einer schizoaffektiven Störung

5. Schwangerschaft und Stillzeit

6. Bipolare Störung im Kindes- und Jugendalter

7. Langzeitbehandlung (= Phasenprophylaxe) der bipolaren Störung

8. Die Rolle der Psychotherapie

9. Zusammenfassung

Bipolare Störungen

I. Einleitung

Während die letzten Jahre große Fortschritte bei der Diagnose und Behandlung von Schizophrenie, Angsterkrankungen und depressiven Störungen brachten, blieben bipolare Störungen hingegen relativ wenig erforscht. Wie viele andere psychiatrische Erkrankungen werden sie von den Betroffenen oft als persönliches Versagen verkannt, woraus unnötiges Leid für die Erkrankten selbst und deren Angehörige folgt. Die Lebenszeitprävalenz von Bipolar-Typ-I-Störungen, also der klassischen manisch-depressiven Krankheit, beläuft sich weltweit auf 0,3 bis 1,5 Prozent der Bevölkerung. Durch Miteinbeziehung der subsyndromalen Formen im Rahmen des so genannten bipolaren Spektrums (siehe Tabelle 1) steigt die Prävalenz auf drei bis sechs Prozent der Allgemeinbevölkerung.

Beispielsweise verliert eine Frau, die mit 25 Jahren an einer bipolaren Störung erkrankt und unbehandelt bleibt, knapp eineinhalb Jahrzehnte ihres unbeeinträchtigten, gesunden Lebens – das bedeutet Einbußen bei beruflicher und familiärer Aktivität – und hat eine um neun Jahre verkürzte Lebenserwartung.

Daraus wird ersichtlich, dass das Erkennen der Erkrankung schon zu einem frühen Zeitpunkt von großer Be-

deutung ist, um eine optimale Therapie zu gewährleisten und den weiteren Verlauf günstig zu beeinflussen. Außerdem ist bei bipolaren Störungen auch das Suizidrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant erhöht. Etwa 25 bis 50 Prozent aller bipolar Erkrankten unternehmen mindestens einen Suizidversuch im Laufe ihrer Erkrankung, wobei Mischzustände ein besonders hohes Risiko darstellen. Darüber hinaus weisen unbehandelte Patienten mit bipolaren Störungen auch eine signifikant erhöhte Morbidität und Mortalität an nicht psychiatrischen Erkrankungen (z.B. kardiovaskuläre Leiden) gegenüber der Allgemeinbevölkerung auf.

Die folgenden Empfehlungen für die Diagnostik und Behandlung bipolarer Störungen wurden von führenden österreichischen Experten unter der Schirmherrschaft der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) im Sommer/Herbst 2003 erarbeitet und spiegeln – neben der klinischen Erfahrung nationaler und internationaler Experten, Kliniker und Praktiker – den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand wider, gemäß dem, basierend auf den österreichischen Arzneimittelrichtlinien, Patienten behandelt werden sollten.

Tabelle 1:
Diagnostische Charakteristika für das bipolare Spektrum

Diagnose nach ICD-10* bzw. DSM-IV-TR**	Bipolare Störungen bzw. bipolare Spektrumserkrankungen
Bipolar I	<ul style="list-style-type: none">• Mindestens eine manische Episode• Eine depressive Episode kann aufgetreten sein oder nicht
Bipolar II	Mindestens eine hypomanische Episode, zusätzlich zur depressiven Episode
Rapid Cycling	Mindestens vier Phasen/Jahr: <ul style="list-style-type: none">• Ultra Rapid Cycling: andauernder Phasenwechsel innerhalb von Tagen• Ultra-ultra Rapid Cycling: Wechsel innerhalb von Stunden
Zyklothymie	<ul style="list-style-type: none">• Im Langzeitverlauf depressive und hypomanische Symptome• Kriterien für depressive Episode (oder „Major Depression“ nach DSM-IV-TR), Hypomanie oder Manie sind nicht erfüllt
Hyperthymes Temperament	Extrovertierte, expansive Persönlichkeit

* Internationale Klassifikation psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation, 10. Version

** Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen der psychiatrischen Gesellschaft der USA, 4. textrevidierte Version

2. Ätiologie und Genetik

Bipolare Störungen sind multifaktoriell bedingt. Die relativ uniforme Prävalenzrate in unterschiedlichen Kulturkreisen, das familiär gehäufte Auftreten und das relativ niedrige Erstmanifestationsalter im Vergleich zur unipolaren Depression weisen auf eine starke genetische Disposition und relativ geringere Modulierbarkeit durch äußere Stressoren hin. Molekulargenetische Studien befinden sich noch in der Anfangsphase, und die ersten Ergebnisse sind teils widersprüchlich. Ausreichend dokumentiert ist jedoch, dass die Entstehung einer bipolaren Störung einem polygenetischen Erbmodus unterliegt und nicht auf einen einzelnen Gendefekt zurückzuführen ist.

In den Mittelpunkt des Interesses rückte dabei zuletzt die Suche nach „Kandidatengen“ für bipolare Erkrankungen, die auf den Chromosomen 13, 18 und 21 lokalisiert

siert sind. Diese Gene kodieren für Neurotransmitter-Rezeptoren und ihre nachgeschalteten G-Proteine, welche in der intrazellulären Signalweiterleitung eine Schlüsselstellung einnehmen.

Darüber hinaus wird ein Zusammenhang zwischen intrazellulärer Kalziummobilisation und Manifestation bipolarer Störungen diskutiert. Es werden sowohl während der Depression als auch während der Manie erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen bei Neuronen angenommen, welche Adenyl-Cyclase-abhängige metabolische Prozesse aktivieren und zu einer erhöhten Synthese erregungssteigernder Katecholamine führen.

Durch eine zusätzliche partielle Hemmung der Na/K-ATPase kommt es zu einer verlangsamten Repolarisation des Neurons, was sich klinisch als manisches Syndrom manifestieren kann. Bei weiterer Erhöhung des intrazellulären Kalziums wird die Adenyl-Cyclase-Aktivität und die Na/K-ATPase blockiert, was eine Dauerdepolarisation der Zellen hervorruft und sich klinisch als depressive Episode äußern kann.

Die berichteten Therapieerfolge mit liquorgängigen Kalziumantagonisten bei Patienten mit akuter Manie, Depression und Rapid Cycling können im Zusammenhang mit dieser Hypothese einer gestörten Kalziumhomöostase diskutiert werden.

Hinweise für eine gestörte noradrenerge Funktion, nachweisbar durch niedrige Spiegel von Plasmanoradrenalin und dessen Abbauprodukt 3-Methoxy-4-Hydroxyphenethylenglycol (MHPG), liefern weitere pathogenetische Ansatzpunkte. Auch eine generelle noradrenerge Hypersensitivität, erkennbar durch eine erhöhte Wachstumshormonsekretion auf noradrenerge Stimuli, wird diskutiert.

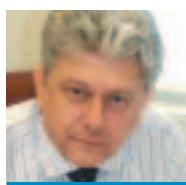
Bildgebende Verfahren konnten bis dato kein spezifisches hirnmorphologisches Korrelat bipolarer Störungen lie-



Univ.-Prof. Dr. Harald Aschauer
Klin. Abteilung für Allg. Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger
Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz



Prim. Dr. Ernst-Jörg Friedl
2. Psychiatrische Abteilung, SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien



O. Univ.-Prof. Dr. Max H. Friedrich
Univ.-Klinik für Neuropsych. des Kindes- und Jugendalters, Wien



Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Haring
Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol, Hall

fern. In einer [¹²³I]-IBZM-SPECT-Studie fanden sich auf funktioneller Ebene keine Hinweise auf eine erhöhte striatale Dopaminausschüttung. Allerdings bestand eine erhöhte postsynaptische Responsivität auf einen dopaminergen Reiz mit Amphetamin, welche die Basis für die besondere Empfindlichkeit bipolarer Patienten für die Entwicklung extrapyramidal motorischer Nebenwirkungen bei Behandlung mit typischen Neuroleptika darstellen könnte.

Eine PET-Studie mit [¹²³I]-Iofetamine bei Patienten mit Rapid Cycling zeigte eine erhöhte Aktivität des rechten vorderen Temporallappens, sowohl in der manischen als auch in der depressiven Phase. Darüber hinaus wurde bei manischen Patienten eine verminderte [¹⁸F]-Fluorodeoxyglukose-Wiederaufnahme des präfrontalen Kortex sowie der linken Amygdala beobachtet, wobei allerdings anzumerken ist, dass diese Befunde nicht spezifisch für manische Episoden sind.

3. Diagnostik

Neben der Erfassung der aktuellen Symptome sollte unbedingt eine sorgfältige Anamnese, inklusive Fremdanamnese, erhoben werden, da beim erstmaligen Auftreten einer depressiven Episode noch nicht feststeht, ob eine unipolar oder bipolar affektive Störung vorliegt. Im Durchschnitt durchlaufen 25 Prozent der Patienten mit ursprünglich nur „unipolar“ diagnostizierter Depression innerhalb von neun Jahren auch eine manische Episode. Hinweise auf eine entsprechende Prädisposition für eine bipolare Störung kann unter anderem die Familienanamnese geben.

Die Diagnostik einer hypomanischen Episode in der Vorgeschichte des Patienten ist schwieriger, da sie im Gegensatz zur voll ausgeprägten Manie durch eine kürzere Dauer und einen milderen Verlauf charak-

terisiert ist und daher auch vom Betroffenen nur selten als krankheitswertig angesehen und somit im Zuge der Anamnese nicht erwähnt wird. Die Gefahr für die Fehldiagnose einer unipolaren Depression ist in diesem Fall noch höher, als wenn eine Manie vorgelegen hatte.

Oft weist erst das Auftreten einer hypomanischen Verstimmung im Anschluss an eine antidepressive Therapie darauf hin, dass bereits eine bipolare Störung bestanden hat. Nach ICD-10 wird eine bipolare affektive Störung dann diagnostiziert, wenn mindestens zwei Episoden aufgetreten sind, in denen Stimmung und Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind. Im Unterschied dazu reicht es im DSM-IV-TR, um eine bipolare Störung zu diagnostizieren, dass mindestens einmal eine manische Episode aufgetreten ist (Bipolar, Typ I) beziehungsweise wenn rezidivierende Depressionen mit Hypomanien vorliegen (Bipolar, Typ II). Weiterhin umfasst das so genannte Spektrum der bipolaren Erkrankungen rezidivierende Depressionen mit einer durch Antidepressiva induzierten Hypomanie (Bipolar, Typ III) beziehungsweise eine wiederkehrende Depression ohne Hypomanie, aber mit bipolar Erkrankten in der Blutsverwandschaft (Bipolar, Typ IV).

Allerdings wird im amerikanischen DSM-IV-TR-Manual die durch eine antidepressive Therapie hervorgerufene Hypomanie nicht einer bipolaren Erkrankung zugeordnet, was diagnostisch Unklarheit schafft und revisionsbedürftig ist.



Prim. Dr. Marion Kalousek
1. Psychiatrische Abteilung, SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien



O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz



Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter König
1. Abteilung für Psychiatrie, Landeskrankenhaus Rankweil



Prim. Univ.-Doz. DDr. Michael Lehofer
Landesnervenklinik Sigmund-Freud, Graz



Prim. Dr. Thomas Platz
Zentrum für seelische Gesundheit, Landeskrankenhaus Klagenfurt

Beide Nomenklaturen (ICD-10 und DSM-IV-TR) berücksichtigen die Zykllothymie und das hyperthyme Temperament als Randformen der bipolaren Störung, welche als subsyndromale Varianten der voll ausgeprägten Erkrankung angesehen werden.

Die vollständigen Kriterien einer Major Depression (DSM-IV-TR) bzw. depressiven Episode (ICD-10), Hypomanie und/oder Manie dürfen bei der Zykllothymie daher nicht erfüllt sein. Die spezifischen Symptome der manischen Episode sowie die Diagnostik der wichtigsten bipolaren Störungen vom Typ I und Typ II sind in den Tabellen 1 und 2 (siehe Seite 4) dargestellt.

Mit Fortschreiten der bipolaren Erkrankung nimmt die Episodenhäufigkeit zu und die Dauer des krankheitsfreien Intervalls zwischen den manischen oder depressiven Episoden ab. Ein Krankheitszyklus umfasst dabei die Zeitspanne vom Beginn einer Episode bis zum Wiederauftreten der nächsten, einschließlich des symptomfreien Intervalls.

Zur Erfassung von Zykluslänge sowie Qualität und Quantität der Stimmungsschwankung hat sich ein Stimmungskalender bewährt, den der Patient selbst ausfüllt und in der Therapie vorlegt.

Psychotische Symptome (stimmungskongruent oder -inkongruent) können in jeder Krankheitsphase hinzutreten und schließen nach den Kriterien der ICD-10 und DSM-IV-TR auch auf dem Höhepunkt einer manischen Phase die Diagnose einer bipolaren Störung nicht aus.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der Manie und Hypomanie nach ICD-10

	Dauer	Symptomatik	Behinderung
Manische Episode F 30.1	Eine Woche	Gehobene Stimmung, vermehrter Antrieb, vermindertes Schlafbedürfnis, Größenideen, Rededrang, Ideenflucht, übertriebener Optimismus	Berufliche und soziale Funktionsfähigkeit wird mehr oder weniger vollständig unterbrochen
Manische Episode mit psychotischen Symptomen F 30.2	Eine Woche	Wie manische Episode, zusätzlich Wahngedanken, Halluzinationen (stimmungskongruent oder stimmungsinkongruent)	Berufliche und soziale Funktionsfähigkeit wird mehr oder weniger vollständig unterbrochen
Hypomane Episode F 30.0	Einige Tage	Gehobene oder veränderte Stimmung, gesteigerte Aktivität	Deutliche Beeinträchtigung der Berufsfähigkeit oder der sozialen Aktivität

4. Akuttherapie der bipolaren Störungen

4.1 Manische Episode (ohne psychotische Symptome)

Zur Behandlung einer manischen Episode ohne psychotische Symptome sind Medikamente aus der Gruppe der Stimmungsstabilisierer (z.B. Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin oder Oxcarbazepin) sowie atypische Antipsychotika (z.B. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon oder Zotepin) wirksam.

Bei zuvor relativ gutem prophylaktischen Erfolg sollte primär der bestehende Stimmungsstabilisierer unter Anhebung der Tagesdosis auf höhere Serumspiegelwerte fortgeführt beziehungsweise auch über diesen Spiegel hinaus angehoben werden, bis die manischen Symptome gebessert sind.

Ist die Manie leicht ausgeprägt, kann eine Monotherapie mit Lithium, Valproat, Carbamazepin oder einem atypischen Antipsychotikum hinreichend sein. Bei psychomotorischer Erregung kann der Stimmungsstabilisierer vorübergehend mit einem Benzodiazepin kombiniert werden, um eine schnellere Sedierung zu erreichen. Im Falle einer vorbestehenden Suchtanamnese ist ein sedierenderes Antipsychotikum dem Benzodiazepin vorzuziehen. Ergebnisse kontrollierter Studien konnten zeigen, dass Lithium der Plazebogabe bei akuter Manie überlegen ist. In der Praxis empfiehlt es sich, bei akuten manischen Episoden mit einer Anfangsdosis von mindestens 900mg Lithium pro Tag zu beginnen – ein Vorgehen, das im angloamerikanischen Sprachraum als Verabreichung einer „loading dose“ bezeichnet wird.

Auf Grund der engen therapeutischen Breite von Lithium ist eine regelmäßige Überwachung des Serumspiegels von großer Bedeutung. In der Akutbehandlung der Manie werden Lithium-Serumkonzentrationen von 1,0 bis 1,2mmol/L angestrebt. Bei einem Spiegel oberhalb von 1,2mmol/L ist die Gefahr einer zunehmenden Unverträglichkeit gegeben, und über 1,6mmol/L kann es zu Intoxikationserscheinungen kommen. Typische Symptome einer beginnenden Lithiumintoxikation sind: Tremor, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Sehstörungen, Desorientiertheit und gesteigerte Muskelreflexe. Serumspiegel über 2,5mmol/L führen zu deutlichen neurologischen Störungen, zerebralen Anfällen und kardialen Rhythmusstörungen. Wichtigste Maßnahme bei der Intoxikation ist eine rasche Senkung der Lithium-Serumkonzentration, wobei die Hämodialyse das Mittel der Wahl ist und die Indikation hierzu anhand

des klinischen Zustandsbildes und der Symptomprogredienz gestellt wird, nicht aber bei Werten unter 2,5mmol/L.

Alternativ zu Lithium können Valproat oder Carbamazepin empfohlen werden. Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudien haben eine gute antimanische Wirksamkeit von Valproat und eine Gleichwertigkeit dieser Substanz zu Lithium belegt. Bei akuten manischen Episoden ist ein schnelles Auf-sättigen („loading dose“) bis 20mg/kg Körpergewicht am Tag geboten. Wegen der großen therapeutischen Breite ist jedoch individuell eine noch höhere Dosierung möglich. Bei complianten Patienten kann die intravenöse Formulierung günstig sein; für die Langzeitgabe ist wegen der besseren Verträglichkeit jedoch eine orale, magensaftresistente oder eine retardierte Form zu empfehlen. Ein antimanischer Effekt von Carbamazepin wurde in mehreren kontrollierten Studien bestätigt. Dabei ist zu beachten, dass Carbamazepin im Rahmen einer Kombinationstherapie zu einer Enzyminduktion führt und deshalb die Wirksamkeit von Antipsychotika und Antidepressiva herabsetzen kann. Im Gegensatz dazu wird Oxcarbazepin durch nicht oxidative Konjugation abgebaut und stellt somit eine mögliche Alternative zu Carbamazepin dar, mit der Einschränkung, dass vergleichbare große Studien noch ausstehen. Die Dosierung von Carbamazepin ist individuell sehr unterschiedlich, wobei die orale Tagesdosis in der Regel zwischen 600 und 1800mg liegt. Oxcarbazepin wird im Durchschnitt um 50 Prozent höher dosiert.

Die Nebenwirkungen wichtiger Stimmungsstabilisierer werden in Tabelle 3 angeführt.

Außer bei Lithium ist die Bestimmung von Serumspiegeln bei den neueren Stimmungsstabilisierern für die psychiatrische Indikation erst festzulegen, da „Normbereiche“ von Antiepileptika für die Diagnose Epilepsie definiert sind und sich somit lediglich als Richtwert unter Toleranzaspekten für psychiatrische Indikationen eignen.

Tabelle 3:
Nebenwirkungen wichtiger Stimmungsstabilisierer

Lithium	Müdigkeit, Schwindel, Polyurie, Polydipsie, feinschlägiger Tremor, Gewichtszunahme, renale Dysfunktion, Hypothyreoidismus
Valproinsäure	Erbrechen, Schwindel, Tremor, asymptomatische Erhöhung der Leberwerte, Gewichtszunahme, selten: Pankreatitis, reversibler Haarausfall, Thrombozytopenie, polyzystische Ovarien bei jungen Frauen, systemischer Lupus erythematoses
Carbamazepin (CBZ) Oxcarbazepin (OXC)	<ul style="list-style-type: none">• bei CBZ und OXC: Müdigkeit, Schwindel und Tremor• nur CBZ: aplastische Anämie• häufiger bei CBZ: allergische Hautveränderungen, leichte Erhöhung der Transaminasen und Leukopenie• nur OXC: Hyponatriämie
Lamotrigin	allergische Hautreaktionen bei zu rascher Aufdosierung, Übelkeit, Schwindel

Auf Grund bisher vorliegender Daten kann man davon ausgehen, dass Valproinsäure das rascheste therapeutische Ansprechen bei akuter Manie aufweist (innerhalb von drei bis zehn Tagen), wohingegen Carbamazepin (sieben bis 14 Tage) und Lithium (14 bis 21 Tage) eine verzögerte therapeutische Wirkung entfalten. Die Kombination von verschiedenen Stimmungsstabilisierern wird bei Nichtansprechen auf eine Monotherapie in der Praxis häufig eingesetzt, wobei sich die Kombination von Lithium und Valproinsäure klinisch besonders bewährt hat.

In den letzten Jahren haben sich atypische Antipsychotika, die in dem ÖGPB-Konsensus zur medikamentösen Therapie der Schizophrenie näher besprochen wurden (Kasper und Lehofer, 2003), als Alternative und Ergänzung etabliert. Es gibt zunehmend Studien, die darauf hinweisen, dass Antipsychotika, entgegen ihrem früheren einzigen Indikationsgebiet – den Psychosen –, per se auch einen stimmungsstabilisierenden Effekt aufweisen und somit unabhängig von ihrer antipsychotischen Wirksamkeit eine sinnvolle Therapieoption für Patienten mit bipolarer Störung darstellen. In kontrollierten Studien konnte die antimanische Wirksamkeit von Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon im Vergleich zu Placebo belegt werden.

Bei der Auswahl der jeweiligen Medikation ist das Nebenwirkungsprofil – insbesondere bei gleichzeitiger Komedikation – in Betracht zu ziehen. Das Risiko für das Auftreten von depressiven Verstimmungen ist bei den neueren Substanzen wie Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon oder Zotepin nicht gegeben und für die extrapyramidalen Nebenwirkungen als wesentlich geringer als bei den alten, typischen Neuroleptika oder als nicht vorhanden (Clozapin, Quetiapin) einzustufen.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass typische Neuroleptika für die Indikation Manie nach wie vor häufig verordnet werden, was aus mehreren Gründen, wie folgt angeführt, problematisch ist:



Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert
Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol, Hall



Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl
Sozialpsychiatrische Abt., KH Neunkirchen



Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck
LK für Psych. 1, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg



Dr. Sitra Tauscher-Wisniewski
Univ.-Klinik für Neuropsych. des Kindes- und Jugendalters, Wien



Prim. Dr. Elmar Windhager
Abteilung für Psychiatrie, Psychiatrische Klinik Wels



Dr. Wilhelm Wolf
Niedergelassener Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Wien

Typische Neuroleptika

- sind mit einem hohen Risiko für extrapyramidale Störungen behaftet, wobei auch an die Möglichkeit des Auftretens von Spätdyskinesien zu denken ist – bipolare Patienten sind in dieser Hinsicht deutlich vulnerabler als schizophrene Patienten,
- können die depressive Symptomatik verstärken,
- verringern die Compliance und
- kontrollierte Untersuchungen haben gezeigt, dass sie nicht phasenprophylaktisch wirksam sind.

Noch viel zu häufig werden typische Neuroleptika bei Erregungszuständen im Rahmen manischer Phasen gegeben. Kann auf den Einsatz von typischen Neuroleptika nicht verzichtet werden (z.B. bei intravenöser Gabe), so sollte ihre Verwendung zeitlich begrenzt erfolgen.

Eine gute antimanische Wirksamkeit von Clozapin ist ebenfalls dokumentiert, jedoch sollte der Einsatz auf Grund der potenziell lebensbedrohlichen idiosynkratischen hämatopoetischen Nebenwirkung auf therapierefraktäre Verläufe beschränkt bleiben und Clozapin nur zur Anwendung kommen, wenn keine gleichzeitige Therapie mit Carbamazepin vorliegt. Negative Wechselwirkungen von Clozapin und Carbamazepin auf die Blutbildung sind in der Literatur beschrieben; die beiden Substanzen sollten also nicht kombiniert werden. Kontroversiell diskutiert wird eine negative Wirkung auf Atem-Kreislauf-Funktionen bei gleichzeitiger Gabe von Clozapin und Lorazepam.

Liegen schwerste therapierefraktäre Verläufe vor, sollte in jedem Fall auch die Möglichkeit einer Elektrokrampftherapie (EKT) erwogen werden.

4.2 Akute Manie mit psychotischen Symptomen

Lithium ist bei dieser Diagnose weniger effektiv als bei der „rein euphorischen“ Manie. In einer randomisierten, aber unverblindeten Studie konnte die Wirksamkeit von Valproat bei der akuten psychotischen Manie belegt werden. In jedem Fall sollten zusätzlich Antipsychotika gegeben werden, wobei auf Grund der geringeren bis fehlenden

extrapyramidalen Nebenwirkungen auf atypische Antipsychotika zurückgegriffen werden sollte. Für Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon wurden in plazebo-kontrollierten Studien und für Clozapin und Ziprasidon in offenen Studien zudem auch gute Erfolge in der Monotherapie der akuten psychotischen Manie beschrieben.

4.3 Mischzustände (DSM-IV) oder gemischte Episode (ICD-10)

Ein Mischzustand nach DSM-IV oder eine gemischte Episode nach ICD-10 liegt dann vor, wenn gleichzeitig Symptome einer Manie und Depression für mindestens eine Woche erfüllt sind. Mischzustände sind generell mit einem schlechten Behandlungserfolg assoziiert, da sie spät erkannt werden und die richtige (Kombinations-)Therapie erst spät einsetzt. Kontrollierte Daten haben gezeigt, dass Valproat und Carbamazepin in dieser Indikation Lithium überlegen sind. Darüber hinaus gibt es Hinweise, die ein günstiges Ansprechen auf atypische Antipsychotika, wie Olanzapin und Risperidon, bei Mischzuständen nahe legen.

Antidepressiva sollten in dieser Indikation eher vermieden werden. Erscheint die Gabe eines Antidepressivums jedoch unvermeidbar, sollten vorwiegend selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zur Anwendung kommen, da sie im Vergleich zu tri- und tetrazyklischen Antidepressiva mit einem geringeren Risiko eines Umschwungs in eine Manie („Switch“) behaftet sind. Benzodiazepine (z.B. Clonazepam) können als symptomatische Zusatztherapie zur Abpufferung dysphorischer Symptome eingesetzt werden.

4.4 Rapid Cycling

Rapid Cycling, die rasche Aufeinanderfolge mehrerer Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung, ist durch das Auftreten von mindestens vier depressiven, hypomanischen, gemischten oder manischen Episoden innerhalb der letzten zwölf Monate gekennzeichnet. Die Episoden können in beliebiger Reihenfolge und Kombination auftreten, fließend ineinander übergehen oder durch zeitweise bestehende Euthymie voneinander abgegrenzt sein. Ultra Rapid Cycling bzw. Ultra-ultra Rapid Cycling beschreibt Zustände, bei denen Stimmungsschwankungen noch rascher, also innerhalb weniger Tage bis sogar Stunden, auftreten können.

Die Frage, ob Rapid Cycling als Subtyp oder Verlaufsvariante (d.h. z.B. iatrogen-induziert) der bipolaren Erkrankung anzusehen ist, wird kontrovers diskutiert. Die Behandlung dieses Zustandes ist schwierig, und auf Grund klinischer Beobachtungen kann man davon ausgehen, dass die alleinige Therapie mit Lithium oder Carbamazepin häufig nicht erfolgreich ist. Valproinsäure hat sich in einer großen, aber offenen Studie in dieser Indikation im Vergleich zu Lithium als besonders effizient erwiesen und

wird in den meisten Richtlinien und Therapieempfehlungen als Mittel der ersten Wahl gesehen. In der Praxis sollte bei Bestehen von Rapid Cycling zu einem bereits verordneten Stimmungsstabilisierer, z.B. Lithium, ein weiterer – vorzugsweise Valproinsäure – zugegeben werden. Wenn dadurch das Geschehen nicht zu beeinflussen ist, wie es z.B. beim Ultra Rapid Cycling der Fall sein kann, kann auch die Zugabe eines dritten Stimmungsstabilisierers (z.B. Carbamazepin oder Lamotrigin) sinnvoll sein. Carbamazepin hat in einer Studie an Lithium-Non-Respondern bei Rapid Cycling therapeutische Wirksamkeit gezeigt. Allerdings konnte dieses Ergebnis in einer anderen kontrollierten Untersuchung nicht belegt werden. Als neue Alternative steht nun auch Lamotrigin zur Verfügung, das als bisher einziges Antiepileptikum einen rückfallprophylaktischen Effekt bei bipolar-II-Patienten mit Rapid Cycling in einer großen kontrollierten Studie zeigen konnte. Die Verabreichung von trizyklischen Antidepressiva oder von Stimulantien sollte in jedem Fall vermieden werden, da sie eine Beschleunigung der Zyklusfrequenz hervorrufen können. Neuere Antidepressiva wie die SSRI scheinen dagegen die Zyklusfrequenz nicht zu beeinflussen. Bei einigen Patienten mit Rapid Cycling scheint eine latente oder manifeste Hypothyreose zu bestehen, weshalb die Gabe von Schilddrüsenhormon (T4) indiziert sein kann.

4.5 Akute Depression im Rahmen bipolarer Störung

Die antidepressiven Eigenschaften der Stimmungsstabilisierer reichen in der Regel nicht für die Akutbehandlung einer depressiven Symptomatik aus. Sowohl die klinische Praxis als auch die wenigen verfügbaren Daten lassen erkennen, dass Antidepressiva bei der unipolaren und auch bei der so genannten bipolaren Depression – d.h. eine akute Depression im Rahmen der bipolaren Störung – gleich wirksam sind.

Neben der Behandlung mit Antidepressiva, bevorzugt mit SSRI, sollte auf jeden Fall ein Stimmungsstabilisierer gegeben werden. Für Lamotrigin konnte unter doppelblind kontrollierten Bedingungen eine präventive antidepressive Wirkung dokumentiert werden. Weiterhin werden Lithium, Carbamazepin, Oxcarbazepin und atypische Antipsychotika zur adjuvanten Behandlung der akuten Depression im Rahmen einer bipolaren Störung empfohlen.

Im Verlauf der bipolaren Störung ist das Risiko eines Umschwungs („Switch“) in eine manische Episode gegeben. Insbesondere trizyklische Antidepressiva sind mit einem hohen Switch-Risiko sowie der Gefahr der Induktion eines Rapid-Cycling-Verlaufes behaftet. Im Gegensatz dazu weisen SSRI und Moclobemid geringere Switch-Raten auf und sind darüber hinaus bei Überdosie-

rung auch weniger bzw. nicht toxisch. Der Einsatz von Trizyklika oder Monoaminoxidase-Hemmern – ohne die gleichzeitige Verabreichung eines Stimmungsstabilisierers – führt innerhalb eines Jahres bei bis zu 70 Prozent der Fälle zur Exazerbation einer Manie. Venlafaxin scheint bezüglich des Switch-Risikos gegenüber trizyklischen Antidepressiva keinen Vorteil zu bringen.

Neuere Daten weisen darauf hin, dass die Behandlung mit dem Antidepressivum (vorzugsweise SSRI), mit welchem bereits in der Akutphase der bipolaren Depression ein guter Erfolg erzielt worden ist, auch nach Rückgang der depressiven Symptome fortzuführen ist, um das Risiko eines Rezidives zu verringern. Das Risiko eines „Switch“ scheint hierbei nicht größer zu sein als bereits in den ersten sechs Wochen nach Behandlung einer Depression; Voraussetzung ist die zusätzliche Verabreichung eines Stimmungsstabilisierers. Atypische Antipsychotika, wie etwa Olanzapin, Quetiapin und Risperidon, haben in den letzten Jahren auch einen höheren Stellenwert in der Behandlung von depressiven Episoden im Rahmen bipolarer Erkrankungen erreicht, wahrscheinlich durch den antidepressiven Mechanismus der 5-HT₂-Blockade.

Bei Therapieresistenz trotz Behandlung mit SSRI und Stimmungsstabilisierern sollte als nächster Schritt die Kombination mit einem zweiten Stimmungsstabilisierer erfolgen. Die Indikationsstellung zur EKT sollte bei fortwährendem Therapieversagen besonders im Hinblick auf das beträchtliche Suizidrisiko nicht allzu lange aufgeschoben werden.

4.6 Schizoaffektive Störungen

Die schizoaffektiven Störungen zeigen unter Querschnitt- und Längsschnittaspekten eine Überlappung von schizophrenen und affektiven Symptomen. Es ist nicht klar, ob es sich bei der schizoaffektiven Störung um eine Unterform der Schizophrenie, eine Unterform der affektiven Störungen oder eine eigenständige Krankheitsgruppe handelt. Die ICD-10 definiert die Erkrankung als episodische

Störung, bei der sowohl affektive Symptome als auch mindestens ein schizophrenes Symptom in derselben Krankheitsphase auftreten, meistens gleichzeitig oder höchstens durch einige Tage getrennt.

4.6.1 Manie im Rahmen einer schizoaffektiven Störung

Manische Episoden im Rahmen von schizoaffektiven Erkrankungen werden in der Regel wie Manien mit psychotischen Symptomen im Rahmen von bipolaren Störungen behandelt. Dies bedeutet, dass entweder ein neues atypisches Antipsychotikum oder die Kombination von atypischem Antipsychotikum und Stimmungsstabilisierer eingesetzt werden sollte. Valproinsäure hat sich in dieser Indikation besonders bewährt, da keine Wechselwirkungen mit dem Antipsychotikum zu erwarten sind. Bei unzureichender Wirkung von Valproinsäure steht alternativ Carbamazepin zur Verfügung, welches jedoch zu Interaktionen mit dem Antipsychotikum führen kann (Senkung der Atypika-Spiegel). Diesbezüglich günstiger kann sich der Einsatz von Oxcarbazepin erweisen.

4.6.2 Depressive Episode im Rahmen einer schizoaffektiven Störung

Depressive Episoden im Rahmen einer schizoaffektiven Störung sollten entweder in Monotherapie mit einem dokumentiert antidepressiv wirkenden, atypischen Antipsychotikum (z.B. Olanzapin, Quetiapin, Risperidon oder Zotepin) oder als Kombinationstherapie mit einem Antidepressivum – bevorzugt aus der Gruppe der SSRI – und einem atypischen Antipsychotikum sowie einem Stimmungsstabilisierer behandelt werden. Lithium scheint bei dieser Indikation weniger gut wirksam zu sein als Valproat und Carbamazepin. SSRI und atypische Antipsychotika sollten auf Grund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorrangig zum Einsatz kommen.

5. Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit bipolaren Störungen birgt in der Regel zwei Gefahren: zum einen das Risiko einer direkten Schädigung des Fetus, zum anderen ist bei Absetzen der Behandlung die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung oder eines Rückfalls erhöht, der selber eine Gefahr für den Fetus darstellen kann. Die Gefahr einer Fetusschädigung ist im ersten Trimenon am größten. Eine Entscheidung über die Fortführung der Therapie ist bei Patientinnen mit bipolaren Störungen individuell, unter genauer Berücksichtigung der Anamnese zu treffen. Sollte die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zu einem Absetzen der Medikation im ersten Trimenon geführt haben, wird empfohlen, ab dem zweiten Trimenon, spätestens aber nach der Geburt (die Gefahr einer

Tabelle 4:
Indikation für eine Phasenprophylaxe

Bipolar I	<ul style="list-style-type: none"> • Drei Episoden einer Depression oder Manie unabhängig vom Intervall • Zwei Episoden einer Depression oder Manie innerhalb von fünf Jahren • Zwei Episoden einer Depression oder Manie bei positiver Familienanamnese mit bipolarer Störung
Bipolar II	<ul style="list-style-type: none"> • Drei Episoden einer Depression oder Hypomanie unabhängig vom Intervall • Zwei Episoden einer Depression oder Hypomanie innerhalb von fünf Jahren

Erkrankungsphase ist postpartal deutlich erhöht) die Behandlung wieder zu beginnen.

Die Rate kongenitaler Schädigungen durch Lithium wurde ursprünglich mit drei Prozent angegeben, wobei kardiovaskuläre Missbildungen besonders häufig vertreten waren. Neuere Analysen bestätigen dies jedoch nicht in dem Ausmaß; dennoch bleibt die Lithiumgabe in der Schwangerschaft ein Risiko. Auch unter Carbamazepin und Valproinsäure wurden im ersten Drittel der Schwangerschaft kongenitale Schädigungen beobachtet, wobei Neuralrohrdefekte in ein bis zwei Prozent der Fälle beschrieben sind. In der Epileptologie wird bei Patientinnen, bei denen auf die Gabe eines Antikonvulsivums nicht verzichtet werden kann, bei geplanter Schwangerschaft die prophylaktische Gabe von Folsäure bereits vor der Konzeption empfohlen. Soll eine Schwangerschaft unter Carbamazepin gänzlich verhütet werden, ist es für Patientinnen wichtig zu wissen, dass die Pille unter dieser Therapie nicht zuverlässig vor einer Schwangerschaft schützt. Der Abbau der in der Pille befindlichen Hormone wird nämlich durch Carbamazepin beschleunigt. Daher müssen unbedingt zusätzliche oder andere Verhütungsmaßnahmen getroffen werden. Im Unterschied zu Carbamazepin kann jedoch unter einer Therapie mit Valproinsäure oder Lamotrigin im Regelfall mit der Pille zuverlässig verhütet werden.

Unter den Antikonvulsiva wird Lamotrigin auf Grund der guten Datenlage in der Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter bevorzugt eingesetzt. Zu Lamotrigin existiert seit 1990 ein eigenes Schwangerschaftsregister, in dem mittlerweile über 300 Ersttrimester-Expositionen registriert sind. Obwohl eine endgültige Beurteilung noch nicht möglich ist, geben die derzeit verfügbaren Daten keinen Hinweis auf ein erhöhtes teratogenes Risiko unter einer Lamotrigin-Monotherapie.

Das Stillen wird am relativ unproblematischsten unter Therapie mit Valproinsäure oder Carbamazepin gesehen, wobei Valproinsäure die weitaus niedrigste Konzentration in der Muttermilch aufweist, entsprechend nur etwa zwei Prozent der mütterlichen Dosis.

6. Bipolare Störungen im Kindes- und Jugendalter

Im vergangenen Jahrzehnt ist die altersspezifische Symptomatik bei affektiven Syndromen von Kindern und Jugendlichen intensiv untersucht worden. Dabei hat sich gezeigt, dass bei 20 Prozent der Fälle die erste Episode bereits im jugendlichen Alter auftritt. Die Prävalenz bipola-

Tabelle 5:
Kontrolluntersuchungen bei bipolaren Störungen

Parameter	Vorher ³	Nach Monaten ³						vierteljährlich
		1	2	3	4	5	6	
RR/Puls	•	•	•	•	•	•	•	•
Blutbild	•	•	•	•	•	•	•	•
TSH (T ₃ , T ₄)	•							
Kreatinin, Harnstoff	•			•			•	•
GPT, GOT, GT (bei Antiepileptika und Antipsychotika)	•	•	•	•		•		•
EKG	•			• ¹			• ¹	• ¹
EEG	•			• ²			• ²	• ²

• Anzahl der Kontrollen

¹ Patienten >50 Jahre und kardiovaskuläre Störungen

² Patienten mit hirnorganischen Symptomen

³ Bei SSRI und RIMA nur Voruntersuchungen notwendig, anfangs vierteljährlich und später halbjährliche Kontrolle der Laborparameter

rer Störungen im Kindes- und Jugendalter beträgt auf Grund der derzeit verfügbaren Daten 0,8 Prozent. Die Diagnose wird mit denselben Richtlinien wie bei Erwachsenen nach DSM-IV-TR oder ICD-10 gestellt.

Kinder und Jugendliche mit einer bipolaren Störung werden von ihrer Umwelt zu Beginn der Erkrankung häufig verkannt, da sich erste Krankheitszeichen eher in unspezifischen Verhaltensauffälligkeiten wie erhöhter Irritierbarkeit, emotionaler Labilität, Affektausbrüchen sowie aggressivem und fahrlässigem Verhalten oder Leistungsabfall in Familie und Schule äußern. Die relativ seltenen depressiven Zustandsbilder in der Vorpubertät können der vitalen Verstimmung des Erwachsenen weit gehend ähneln. Charakteristisch ist der zyklische Verlauf dieser Symptomatik. Im Unterschied zum Erwachsenenalter dauern Episoden oft nur einige Tage oder Stunden an. In der Adoleszenz sind psychotische Erstsymptome besonders häufig.

Die Therapie von bipolaren Störungen im Kindes- und Jugendalter erfolgt mit Lithium, neuen Stimmungsstabilisierern aus der Gruppe der Antiepileptika wie Valproinsäure, Carbamazepin oder Oxcarbazepin sowie mit atypischen Antipsychotika. Ergebnisse plazebokontrollierter Studien konnten zeigen, dass Lithium der Plazebogabe überlegen ist. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt bei 0,6 bis 1,2mmol/L. Für die Rezidivprophylaxe werden Spiegel zwischen 0,6 bis 0,8mmol/L empfohlen. Eine Alternative zu Lithium stellt Valproinsäure dar, welche sich sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie mit Olanzapin bewährt hat.

Obwohl die therapeutische Wirkung atypischer Antipsychotika im Erwachsenenalter gut untersucht und doku-

mentiert ist, gibt es diesbezüglich wenige Daten im Kindes- und Jugendalter. Aus diesem Grund werden häufig immer noch typische Neuroleptika in dieser für Nebenwirkungen besonders vulnerablen Altersgruppe eingesetzt. Auf Grund des günstigeren Nebenwirkungsprofils sollte auf atypische Antipsychotika wie zum Beispiel Risperidon zurückgegriffen werden. Risperidon ist das einzige atypische Antipsychotikum, das für die Indikation Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter zugelassen ist. Für Olanzapin ist auch ein guter Erfolg in der Monotherapie von bipolaren Störungen im Kindes- und Jugendalter beschrieben. Neue Daten über die Behandlung von bipolar affektiven Störungen im Kindes- und Jugendalter zeigen zukünftige Behandlungsoptionen mit Lithium und Valproinsäure in Kombination und dem Einsatz atypischer Antipsychotika wie Quetiapin, Olanzapin oder Risperidon in Kombination mit einem Stimmungsstabilisierer auf.

7. Langzeitbehandlung (= Phasenprophylaxe) der bipolaren Störung

Eine Erhaltungstherapie mit denselben Stimmungsstabilisierern in unveränderter Dosierung wie in der Akuttherapie sollte im Anschluss an die akute Phase erfolgen und bei allen Patienten für mindestens ein Jahr fortgeführt werden, um die der Erkrankung zugrunde liegenden neurobiologischen Störungen zu therapieren.

In den meisten Fällen bedarf die bipolare Störung jedoch einer längerfristigen Phasenprophylaxe, wobei die Anzahl der Episoden, ihre Schwere und ihr zeitlicher Abstand berücksichtigt werden sollten. Indikationen für eine prophylaktische Therapie, die notwendigen Kontrolluntersuchungen und Dosierungen der verschiedenen Stimmungsstabilisierer können den Tabellen 4, 5 (siehe Seiten 10 bis 11) und 6 (siehe Seite 14) entnommen werden.

Für die Phasenprophylaxe sollte man jene(s) stimmungsstabilisierende(n) Medikament(e) wählen, mit dem (denen) man schon in der Akut- und Erhaltungstherapie gute Erfolge erzielt hat. Die Indikationen wichtiger Stimmungsstabilisierer und atypischer Antipsychotika, auch unter Langzeitaspekten, sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

Die Phasenprophylaktischen Eigenschaften von Lithium sind gut dokumentiert, wobei eine Serumkonzentration von 0,4 bis 0,6mmol/L zur Phasenprophylaxe angestrebt werden sollte, obwohl ältere Daten höhere Serumspiegel nahe legen. Wegen des möglichen Auftretens einer renalen Dysfunktion sowie eines Hypothyreoidismus empfiehlt es sich, vor einer geplanten Lithiumbehandlung die Kreatinin-Clearance und Schilddrüsenwerte zu kontrollie-

Empfehlungen für die

Euphorische Manie

Gemischte Episode

Rapid Cycling

Akute psychotische Depression

Akute nichtpsychotische Depression

Komorbide Angst

Manie-Prophylaxe

Depressions-Prophylaxe

Abkürzungen:

LI = Lithium, VAL = Valproinsäure,
 CBZ = Carbamazepin, LAM = Lamotrigin,
 TOP = Topiramamat, GBN = Gabapentin,
 OLZ = Olanzapin, QUE = Quetiapin,
 RIS = Risperidon, ZIP = Ziprasidon,
 ZOT = Zotepin, TYP = Typische Neuroleptika

medikamentöse Therapie bei bipolaren Störungen

Abbildung 1

LI	VAL	CBZ	LAM	TOP	GBN	OLZ	QUE	RIS	ZIP	ZOT	TYP*
1	1	1	4	2	4	1	1	1	1	1	1
4	1	1	3	3	4	1	1	1	2	3	3
4	1	1	1	3	4	1	1	2	3	3	3
4	4	4	3	4	4	2	2	3	3	2	3
2	4	3	1	4	4	3	3	3	3	3	4
4	3	4	3	4	1	3	3	3	3	3	3
1	1	1	2	3	4	1	2	2	3	3	3
2	3	3	1	4	4	2	2	2	3	3	4

*Cave: Nebenwirkungen!

nach: Kusumakar et al. (2001) und Kasper (2003)

- Rangordnung
- 1 ■ hohe Evidenz: sehr zu empfehlen
 - 2 ■ geringere Evidenz: zu empfehlen
 - 3 ■ Erfahrungen in der Praxis: auch zu empfehlen
 - 4 ■ eingeschränkte Effizienz, Misserfolg (Studien): nicht zu empfehlen

Tabelle 6:
Dosierung von Stimmungsstabilisierern zur Rezidivprophylaxe

Medikament	Empfohlene Erhaltungsdosis	Plasmaspiegel in mg/die
Lithiumcarbonat	450 bis 900	0,4 bis 0,6mmol/L
Lamotrigin	200	Keine Messung notwendig*
Valproinsäure	1000 bis 2000	50 bis 120mg/L**
Carbamazepin	400 bis 1200	40 bis 100µg/ml**
Oxcarbazepin	900 bis 2400	10 bis 15µg/ml**
Olanzapin	10 bis 20	keine

* in der Neurologie werden Werte von 1 bis 10µg/ml angegeben
** Richtwerte unter Toleranzaspekten

ren. In den ersten sechs Monaten sollte die Kontrolle in zwei- bis dreimonatigen Abständen erfolgen, danach in jährlichen Intervallen. Üblicherweise wird unter den Schilddrüsenparametern nur mehr der basale TSH-Wert jährlich bestimmt. In jedem Fall sollte ein abruptes Absetzen oder auch eine rasche Dosisreduktion von Lithium vermieden werden, da sich dies als ein Prädiktor für einen neuerlichen Rückfall erwies.

Man geht davon aus, dass Patienten mit einer bipolaren Störung zu einem späteren Zeitpunkt ihrer Erkrankung eher von der Einnahme eines Antiepileptikums als von Lithium profitieren („Kindling-Hypothese“ von R. Post). Dies konnte jedoch in doppelblinden Vergleichsstudien nicht bewiesen werden. Lamotrigin hat sich zur Prävention der Depression als besonders sicher und effizient erwiesen. Lamotrigin bewirkt im Gegensatz zu Valproat, Lithium oder manchen atypischen Antipsychotika keine Gewichtszunahme, und es bedarf auch keiner Plasmaspiegelbestimmung. Voraussetzung ist allerdings eine einschleichende Dosierung zur Vermeidung eines gefährlichen Hautausschlages („Rash“). In der Kombinationsbehandlung von Lamotrigin mit Carbamazepin und Valproinsäure müssen pharmakokinetische Interaktionen beachtet werden. Unter gleichzeitiger Gabe des Enzyminduktors Carbamazepin halbieren sich in etwa die Lamotriginspiegel. Umgekehrt ist die Situation bei der Kombination mit dem Enzyminhibitor Valproinsäure: Hier verdoppeln sich in etwa die Lamotriginspiegel, d.h., man muss die halbe Lamotriginmenge dosieren.

Auch Valproinsäure scheint sich in der Rezidivprophylaxe bipolarer Störungen zu bewähren. Offene Studien zeigten, dass Valproinsäure das Rückfallrisiko verringert. In der bisher einzigen Doppelblindstudie war Valproinsäure Placebo hinsichtlich der Verhinderung depressiver Rückfälle überlegen. Es fand sich jedoch kein Unterschied zwischen Valproinsäure, Lithium und Placebo bezüglich der Gesamtwirksamkeit. Methodische Überlegungen

zu dieser Studie lassen jedoch eine abschließende Bewertung nicht zu.

Carbamazepin ist ebenfalls bei der Phasenprophylaxe als wirksam einzustufen und scheint besonders bei atypischen Fällen, wie bei Patienten mit stimmungsinkongruentem Wahn oder gemischten Episoden, einen positiven Effekt zu haben. Allerdings kann Carbamazepin wegen der Enzyminduktion als längerfristige Therapie nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Hier könnte Oxcarbazepin zur Alternative werden, sobald geeignete Studien an größeren Kollektiven vorliegen. Für das Antiepileptikum Gabapentin liegen positive offene Studien bei

Patienten mit bipolarer Störung vor, sowohl für die Maniebehandlung als auch für die Phasenprophylaxe. Allerdings haben die doppelblinden Untersuchungen zu dieser Substanz keinen therapeutischen Effekt ergeben. Der Einsatz von Gabapentin scheint eventuell als Komedikation zu einem anderen Stimmungsstabilisierer bei Patienten mit einer gleichzeitigen Angststörung sowie einer Schmerz- oder Suchtproblematik hilfreich zu sein. Eventuell wird Topiramaten in der Kombinationstherapie mit atypischen Antipsychotika in der Zukunft auch therapeutische Bedeutung erlangen, wenn entsprechende Studien vorliegen.

Atypische Antipsychotika erwiesen sich sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie mit anderen Stimmungsstabilisierern als wirksam zur Verhinderung von Rezidiven bei bipolarer Störung. Nach neueren Untersuchungen können atypische Antipsychotika (für Olanzapin liegt bereits die Indikation vor) als primäre Langzeittherapie-Alternativen zu traditionellen Stimmungsstabilisierern angesehen werden. Ist die Kombination eines Antipsychotikums mit einem Stimmungsstabilisierer notwendig, hat sich die Gabe von Valproinsäure oder Carbamazepin gut bewährt; bei Lithium in Kombination mit typischen Neuroleptika sind mehrere Fälle von Nephrotoxizität beschrieben. Um das Risiko von extrapyramidalen Nebenwirkungen zu minimieren und Spätdyskinesien zu vermeiden, sollte in jedem Fall atypischen Antipsychotika der Vorzug gegeben werden.

Die Frage des Ausschleichens von Antidepressiva oder Antipsychotika ist individuell anzupassen. Besteht keine Indikation zur Rezidivprophylaxe (siehe Tabelle 4) und liegt nach Absetzen der Komedikation weiterhin Beschwerdefreiheit vor, so kann nach Ablauf eines weiteren Jahres versucht werden, auch den Stimmungsstabilisierer auszuschleichen. Nach mehreren Episoden, nach einer besonders schweren Episode, auf Grund einer kurzen Intervalldauer bzw. einer positiven Familienanamnese (siehe Tabelle 4) ist von der Notwendigkeit einer langfristigen, kontinuierlichen Therapie auszugehen. Generell gilt, dass das Auftreten von min-

destens zwei oder drei Phasen einer bipolaren Störung einer längerfristigen, meist lebensbegleitenden Therapie mit Stimmungsstabilisierern bedarf.

8. Die Rolle der Psychotherapie

Ziel des langfristigen Managements der Patienten mit bipolaren Störungen ist es, bisherige Verhaltensweisen kritisch zu betrachten und zu überlegen, in welchem Zusammenhang sie mit der Auslösung neuer Krankheitsepisoden stehen können sowie entsprechend diesen Erkenntnissen die Lebensführung zu ändern. In der „Social Rhythm Therapy“ zum Beispiel soll der Patient erfahren, dass ein gezielter Tagesablauf und eine Berücksichtigung bzw. Vermeidung von Rückfallrisiken (z.B. Schlafmangel) zu einer Stabilisierung der bipolaren Erkrankung führen. Dabei ist es unerlässlich, die Familie miteinzubeziehen. Familienangehörige sollten Sicherheit im Umgang mit ihrem erkrankten Familienmitglied entwickeln und lernen, konstruktiv Konflikte innerhalb der Familie auszutragen. Ergänzt wird dieses Vorgehen durch die interpersonelle Therapie für bipolare Störungen, die systematisch auf intrapsychische und Probleme im zwischenmenschlichen Bereich eingeht. Bei Kindern ist Psychoedukation und Familientherapie indiziert.

Ein Symptom-Management-Programm soll die Patienten in Analogie zur oben genannten Therapie lehren, Früh-symptome ihrer Krankheit zu erkennen und durch rasche Maßnahmen, wie zum Beispiel Terminvereinbarung beim Arzt oder gezielte Medikamenteneinnahme, die Erkrankung günstig zu beeinflussen. Dieses Vorgehen hat sich in der Manieprophylaxe besonders bewährt, jedoch nicht in der Rückfallprophylaxe der bipolaren Depression.

In der Einzeltherapie kann die kognitive Verhaltenstherapie Erfolge bei der Zuverlässigkeit hinsichtlich der Medikamenteneinnahme bewirken; in der Gruppentherapie Erfolge insbesondere hinsichtlich der Stabilität der Partnerschaft und Behandlungszuverlässigkeit.

Zusammenfassend sollte hervorgehoben werden, dass psychotherapeutische Maßnahmen additiv zur medikamentösen Prophylaxe zu verstehen sind.

9. Zusammenfassung

Bipolare Erkrankungen werden häufig nicht diagnostiziert und stellen eine Herausforderung für die Behandlung dar, die unter klinisch relevanten Gesichtspunkten, abgesichert durch Studien – Stichwort „Evidence Based Medicine“ – erfolgen sollte. In Tabelle 1 sind die diagnostischen Charakteristika und in Abbildung 1 die möglichen therapeutischen Maßnahmen zusammengefasst. Die Empfehlungen basieren auf in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Studien bzw. Konsensus-Statements und sind abgestuft anhand einer vierstufigen Beurteilung, von hoher Evidenz (d.h. Vorhandensein von positiven plazebokontrollierten Studien) bis zu nicht empfehlenswert (d.h. keine wissenschaftliche Evidenz bzw. dokumentierter Misserfolg) angegeben. Das ärztliche Handeln sollte sich nach den in der Literatur vorhandenen Ergebnissen, modifiziert für den einzelnen Patienten, orientieren. ■

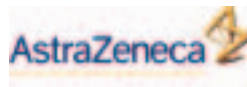
Literatur

- American Psychiatric Association (APA) (2002): Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 159:1-50
- Goodwin G for the Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology (2003) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 17: 149-173
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, et al (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* 3:115-24
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, et al (2003): 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
- Kasper S (2003): Sicher therapieren bei bipolaren Störungen. Kössen: pm-Verlag
- Kasper S, Haushofer M, Zapotoczky HG, et al (1999): Konsensus-Statement: Diagnostik und Therapie der bipolaren Störungen. *Neuropsychiatrie* 13:100-108
- Kasper S, Lehofer M (Hrsg.), Aschauer H, Conca A, Danzinger R, Deisenhammer E, de Zwaan M, Geretsegger C, Haring C, Haushofer M, Kalousek M, Langs G, Lenzinger E, Lingg A, Pfolz H, Platz T, Schöny W, Schubert H, Simhandl C, Springer-Kremser M, Stuppäck C, Windhager E, Wolf W (2002) Depression. *Medikamentöse Therapie – State of the Art 2002. CliniCum Sonderausgabe* 15/2002: 2-12
- Kasper S, Lehofer M (Hrsg.) Aschauer H, Amminger GP, Conca A, Dantendorfer K, Danzinger R, Fabisch J, Geretsegger C, Haring C, Heiden A, Kalousek M, Kriechbaum N, Marksteiner J, Milller C, Platz T, Rudas S, Schmitz M, Stuppäck C, Tauscher J, Wagner W, Walter A, Windhager E, Wlasak G, Wolf W (2003) Schizophrenie – Medikamentöse Therapie. *State of the Art 2003. 2. Auflage. CliniCum Sonderausgabe* 5/2003
- Walden J, Grunze H, et al (1999): Empfehlungen für die Behandlungen bipolarer affektiver Störungen. *Psychopharmakotherapie* 6: 115-122

Impressum:

Verleger: Manstein Medizin MediengmbH DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120–124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@manstein-medizin.at **Herausgeber:** Hans-Jürgen Manstein **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher DW 110 **Für den Inhalt verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Harald Aschauer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Danzinger, Prim. Dr. Ernst-Jörg Friedl, O. Univ.-Prof. Dr. Max H. Friedrich, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Haring, Prim. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter König, Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Lehofer, Prim. Dr. Thomas Platz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck, Dr. Sitra Tauscher-Wisniewski, Prim. Dr. Elmar Windhager, Dr. Wilhelm Wolf, **Vorsitz:** O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper, **Co-Vorsitz:** Univ.-Prof. Dr. Johannes Tauscher **Titelbild:** Artville/Scott Bodell **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direktion:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Judit Mihályi **Litho:** smartart **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 20.500; Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Manstein Medizin MediengmbH.

Mit freundlicher Unterstützung von:



sanofi-synthelabo

