



## Bipolare Störungen Medikamentöse Therapie

### Konsensus-Statement – State of the art 2013

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl,  
Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring,  
Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann,  
Dir. Dr. Marion Kalousek, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier,  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Moritz Mühlbacher,  
Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS, Chefarzt Dr. Georg Psota,  
Prim. Dr. Christa Rados, Dir. Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs,  
Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Johanna Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper  
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

Unter der Patronanz:



Österreichische  
Gesellschaft für  
Neuropsychophar-  
makologie und Biolo-  
gische Psychiatrie

# Vorwort



O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr.  
Siegfried Kasper  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie, Wien



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



Österreichische  
Gesellschaft für  
Neuropsychophar-  
makologie und Biolo-  
gische Psychiatrie

Das vorliegende Konsensus-Statement wurde ursprünglich im Jahre 2003 verfasst, eine erste Überarbeitung 2007 erstellt, und nun kam es im Sommer 2013 zu einer weiteren notwendigen Überarbeitung, die dem neuesten Wissensstandard angepasst ist. In einem umfangreichen und mehrmaligen schriftlichen Austausch wurde eine konsensuelle Meinung der Autoren, die als Experten auf dem Gebiet der Diagnostik und Behandlung bipolarer Erkrankungen in Österreich angesehen werden, herbeigeführt. Die Patronanz dieses Papers hat wie bei den Vorversionen die Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) übernommen, um einer der grundlegenden Zielsetzungen dieser Gesellschaft gerecht zu werden, die eine qualifizierte, dem neuesten Wissensstand entsprechende Fortbildung zum Wohl der uns anvertrauten Patienten zum Inhalt hat. An dieser Stelle möchten wir uns auch bei jenen zwei forschenden Pharmafirmen bedanken, die dieses Projekt für die Drucklegung finanziell unterstützt haben und die auch wesentlich für die Entwicklung spezifischer Medikamente für die bipolare Erkrankung beigetragen haben.

In den letzten Jahre brachte die Forschung Fortschritte bei der Diagnostik und Behandlung der bipolaren Störung, wodurch eine effektivere und nebenwirkungsärmere Akutbehandlung, aber vor allem die notwendige Langzeitbehandlung, die meist durch eine erhebliche psychosoziale Problematik erschwert ist, in der täglichen Praxis weiter etabliert werden konnte. Die 5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), die im Mai 2013 von der American Psychiatric Association (APA) veröffentlicht wurde, brachte ein paar notwendige Erneuerungen, die in diesem Konsensus-Dokument eingearbeitet sind. Die medikamentöse Therapie der bipolaren Erkrankung wurde in den Grundzügen bereits im ersten Konsensus dargestellt und nun in den Revisionen verfeinert und um weitere Indikationen, die durch die inzwischen durchgeführten klinischen Studien möglich waren, bereichert. Insbesondere hat die Gruppe der sog. Atypischen Antipsychotika eine Erweiterung in verschiedenen, der bipolaren Erkrankung charakteristischen Bereiche, wie z.B. der bipolaren Depression in der Akut und Langzeitbehandlung bzw. dem Mischzustand, einen besonderen, in den Vorversionen noch nicht berücksichtigten Stellenwert erlangt. Dass diese Gruppe der Medikamente jedoch nicht bei allen von den genannten klinisch relevanten Bereichen gleich gut wirksam ist, kann aus dem Konsensus-Statement entnommen werden. Das aktuelle Konsensus-Statement soll vor allem für die tägliche Praxis eine Unterstützung für eine effektive und patientennahe Therapie von Patienten mit bipolaren Erkrankungen 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.

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

O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

**Zitierung der Arbeit wie folgt:** Kasper S, Kapfhammer HP, Bach M, Butterfield-Meissl C, Erfurth A, Haring C, Hausmann A, Hofmann P, Kalousek M, Klier C, Marksteiner J, Mühlbacher M, Oberlacher H, Psota G, Rados C, Sachs GM, Windhager E, Winkler J, Wrobel M (2013) Bipolare Störungen. Konsensus-Statement – State of the art 2013. CliniCum neuropsych Sonderausgabe November 2013



Liebe Leserin, lieber Leser! Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

# Bipolare Störungen

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung _____	3	6. Bipolare Störungen im Kindes- und Jugendalter _____	13
2. Ätiologie und Genetik _____	4	7. Langzeitbehandlung (=Phasenprophylaxe) der bipolaren Störung _____	13
3. Diagnostik _____	5	7.1. Medikamentöse Therapie	
3.1. Stellenwert der gestörten kognitiven Funktionen		7.2. Fettsäuren	
4. Akuttherapie der bipolaren Störungen _____	6	7.3. Andere biologische Interventionen	
4.1. Was ist ein Stimmungsstabilisierer?		7.4. Phasenprophylaxe bei bipolaren Subpopulationen	
4.2. Manische Episode (ohne psychotische Symptome)		7.5. Die Prävention von Suiziden	
4.3. Akute Manie mit psychotischen Symptomen		7.5.1. Antidepressiva	
4.4. Gemischte Episode (ICD-10)		7.5.2. Antipsychotika	
4.5. Rapid Cycling		7.5.3. Antiepileptika	
4.6. Akute Depression im Rahmen der bipolaren Störung		7.6. Neue therapeutische Zugänge mit noch unzureichender Evidenz	
4.7. Schizoaffective Störungen		8. Die Rolle der Psychotherapie und psychoedukative Verfahren _____	17
4.7.1. Manie im Rahmen einer schizoaffectiven Störung		9. Was Angehörige wissen müssen _____	18
4.7.2. Depressive Episode im Rahmen einer schizoaffectiven Störung		10. Zusammenfassung _____	18
4.8. Komorbiditäten			
5. Schwangerschaft und Stillzeit _____	12		
5.1. Welche Präparate sind in der Schwangerschaft und Stillperiode zu bevorzugen?			

## 1. Einleitung

Die letzten Jahre brachten große Fortschritte bei der Diagnose und Behandlung von bipolaren Störungen. Auch aufgrund der neuen Ergebnisse im Bereich der neuropsychologischen und molekularbiologischen Forschung wurde dem Spektrum der bipolaren Erkrankungen zunehmend größere Aufmerksamkeit gewidmet. Wie viele andere psychiatrische Erkrankungen werden bipolare Erkrankungen von den Betroffenen oft als persönliches Versagen verkannt, woraus unnötiges Leid für die Erkrankten selbst und deren Angehörige folgt. Bipolare Störungen treten häufiger auf als früher angenommen. Werden die sogenannten Bipolar-Spektrumserkrankungen mit berücksichtigt, so ist von einer Lebenszeitprävalenz von etwa 5% auszugehen. Die Inzidenz (d.h. die Neuerkrankungen) betrug in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe junger Menschen (bei Einschluss zwischen 14 und 24 Jahre alt) in einer Zeit von zehn Jahren kumulativ 2,9% für manische, 4% für hypomanische, 29,4% für depressive und 19% für subdepressive Episoden. Somit beginnen die unipolar depressiven und insbesondere die bipolaren Erkrankungen häufig bereits im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter. Durch Miteinbeziehung der subsyndromalen Formen im Rahmen des bipolaren Spektrums steigt die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung weiter an. Die psychosozialen Folgen der Erkrankung sind enorm. Beispielsweise verliert ei-

ne 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 sie hat eine um neun Jahre verkürzte Lebenserwartung. Daraus wird ersichtlich, dass das Erkennen der Erkrankung schon zu einem frühen Zeitpunkt von großer Bedeutung 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% 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 bedingt durch nicht psychiatrische Erkrankungen (z.B. metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen) gegenüber der Allgemeinbevölkerung auf.

Die folgenden Empfehlungen für die Diagnostik und Behandlung bipolarer Störungen 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.



## 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 Vererbungsmodus 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 sind. Diese Gene kodieren für Neurotransmitterrezeptoren und ihre nachgeschalteten G-Proteine, welche in der intrazellulären Signalweiterleitung eine Schlüsselstellung einnehmen. Die genetische Prädisposition als ausschlaggebender Risikofaktor zur Entwicklung bipolarer Erkrankungen ist durch die Ergebnisse zahlreicher Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien zweifelsfrei belegt. In Metaanalysen konnte die signifikante Wahrscheinlichkeit für zahlreiche chromosomale Regionen bestätigt werden, wobei bisher vor allem Regionen auf den Chromosomen 4, 5, 6, 12, 13, 18, 21, 22 und X deutliche Kopplung zeigten. Insbesondere gibt es Hinweise zur Beteiligung genetischer Polymorphismen für monoaminerge und glutamaterge Transmittersysteme, neurotrophe und immunologische Faktoren, zirkadiane Regulationsmechanismen, zytoskeletäre Bestandteile von Neuronen, der Mitochondrienfunktion, der synaptischen Transmission und von Gliazellen.

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 klinisch im Zusammenhang mit einem manischen Syndrom diskutiert wird. Bei weiterer Erhöhung des intrazellulären Kalziums werden 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 gesehen werden. Die Messung der Membranpotenziale peripherer Blutzellen könnte als Marker für die Funktion der Na/K-Pumpe in Neuronen zusätzliche diagnostische Informationen bieten.

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 liefern. 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 Antipsychotika darstellen könnte.

Eine PET-Studie mit [123I]-Iofetamin 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. In manischen Episoden findet sich im dorsolateralen präfrontalen Kortex eine deutliche Erhöhung der Glutamat/Glutamin-Konzentration (gemessen durch Magnetresonanztomographie).

Basierend auf dieser genetisch mitbedingten und/oder frühkindlich erworbenen hirnanorganischen Basis können nun – ähnlich dem Vulnerabilität-Stress-Coping-Modell der Schizophrenie – psychosoziale Stressoren, Belastungen und Traumata die individuelle Bewältigungs- und Verarbeitungskapazität überfordern und zu einer Dekompensation führen. Prämorbid angelegte dysfunktionale Verhaltensbereitschaften verbunden mit Störungen der Affekt-, Impuls- und Selbstwertgefühlregulation führen so zum Ausbruch der individuell gefärbten Symptomatik.

Die Bildgebung hat bereits signifikant zu einem besseren Verständnis der affektiven Störungen beigetragen. Die Untersuchung gestaltet sich aufgrund der Heterogenität der unter dem Begriff affektiver Störungen zusammengefassten Störungen als schwierig. Eine Studie aus dem Jahr 2007 hat eine Dysregulation frontostriothalamischer Verbindungen beschrieben, innerhalb dieser es zu spezifischen Defiziten kommt. Auffälligkeiten in MRT- und PET-Studien bei Patienten mit unipolarer und bipolarer Symptomatik unterstützen die Annahmen. Die DTI (Diffusion Tensor Imaging) geht davon aus, dass eine eingeschränkte Konnektivität zwischen kortikalen und subkortikalen emotionsrelevanten Arealen an der Ätiologie der affektiven Störungen beteiligt ist. Die Sensitivität und Spezifität reicht nicht aus, um eine diagnostische Anwendung der funktionellen Bildgebung im Einzelfall zu ermöglichen.

### Editorial Board



Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach  
Medical Park Chiemseeblick, Bernau-Felden, D



Prim. DDr. Christine Butterfield-Meissl  
Kaiser-Franz-Josef-Spital, SMZ Süd, Wien



Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth  
SMZ Baumgartner Höhe OWS, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring  
Landeskrankenhaus Hall



Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann  
Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck



Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann  
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

### 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% der Patienten mit ursprünglich nur „unipolar“ diagnostizierter Depression innerhalb von neun Jahren auch eine manische oder hypomane Episode.

Hinweise auf eine entsprechende Prädisposition für eine bipolare Störung kann unter anderem die Familienanamnese geben. Der bisherige Verlauf bzw. die Stimmungsschwankungen geben die wichtigsten Hinweise für die Diagnose. Mögliche Indikatoren für Bipolarität bei depressiver Episode sind auch: 1. atypische Depression, 2. sehr früher Erkrankungsbeginn (plötzlicher Beginn sowie kürzere Dauer, die Schwere der Indexepisode und psychotische Symptome), 3. peripartale psychiatrische Symptome und 4. komorbide Migräne.

Die Diagnostik einer hypomanischen Episode in der Vorgeschichte des Patienten ist schwieriger, da sie im Gegensatz zur voll ausgeprägten Manie oft durch eine kürzere Dauer und einen milderen Verlauf charakterisiert ist, daher auch von den Betroffenen nur selten als krankheitswertig angesehen und somit im Zuge der Anamnese nicht erwähnt wird. Im Gegenteil, die Betroffenen fühlen sich während hypomaner Phasen oft als besonders vital, leistungsfähig und gesund, es ist dies eine Verfassung, die sie wieder erreichen möchten. Die Gefahr für die Fehldiagnose einer unipolaren Depression ist in diesem Fall noch höher, als wenn eine Manie vorgelegen hätte. Oft weist erst das Auftreten einer hypomanischen Verstimmung im Anschluss an eine antidepressive Therapie, einen Schlafentzug oder eine Lichttherapie darauf hin, dass bereits eine bipolare Störung bestanden hat. Nach ICD-10 wird eine bipolare affektive Störung dann diagnostiziert, wenn mindestens zwei Episoden gegenpoligen Charakters aufgetreten sind, die „durch einen Wechsel zu einer Episode mit entgegengesetzter Stimmung oder mit gemischter Symptomatik oder aber durch eine Remission voneinander abgesetzt“ sind. Im Unterschied dazu reicht es im DSM-5, um eine bipolare Störung im engeren Sinne zu diagnostizieren, dass mindestens einmal eine manische Episode aufgetreten ist (Bipolar, Typ I), beziehungsweise wenn mindestens eine Episode einer Major Depression und mindestens eine hypomane Episode vorliegen (Bipolar, Typ II) (siehe Tabelle 1 auf Seite 6).

Gemäß DSM-5 ist eine volle hypomane Episode, die während einer Behandlung einer Major Depression auftritt (z.B. Medikation, Elektrokonvulsionstherapie) und auf einer syndromal vollständigen Ebene über den physiologischen Effekt der Behandlung hinaus persistiert, eine ausreichende Evidenz für die Diagnosestellung einer hypomanen Diagnose (und somit einer Bipolar-II-Störung). Eine entsprechende volle manische Episode ist ausreichende Evidenz für eine Bipolar-I-Störung. 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 (auf Seite 6 und 7) dargestellt. Mit Fortschreiten der bipolaren Erkrankung kann die Episodenhäufigkeit zunehmen und die Dauer des krankheitsfreien Intervalls zwischen den manischen oder depressiven Episoden abnehmen. Dieses Phänomen wird als Akzeleration bezeichnet und betrifft etwa 50% der bipolaren Patienten. Ein Krankheitszyklus umfasst dabei die Zeitspanne vom Beginn einer Episode bis zum Wiederauftreten der nächsten, einschließlich des symptomfreien Intervalls, welches nicht immer erreicht wird. Zur Erfassung von Zykluslänge sowie Qualität und Quantität der Stimmungsschwankung hat sich ein Stimmungskalender bewährt, den der Patient selbst ausfüllt und im Arzt- und Therapiegespräch vorlegt (siehe Abbildung auf der Umschlagseite). Psychotische Symptome (stimmungskongruent oder -inkongruent) können in jeder Krankheitsphase hinzutreten und schließen nach den Kriterien von ICD-10 und DSM-IV-TR auch auf dem Höhepunkt einer manischen Phase die Diagnose einer bipolaren Störung nicht aus.

Bei bipolaren Erkrankungen treten häufig kognitive Störungen auf, die wesentlich auf das Alltagsverhalten und den Krankheitsverlauf Einfluss nehmen, da sie sowohl die soziale Integration als auch die berufliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Kognitive Defizite, wie Störungen der Daueraufmerksamkeit, der Gedächtnisfunktionen und der exekutiven Funktionen wie kognitive Flexibilität und Problemlöseverhalten, können stabil und überdauernd auftreten und sind auch in den Remissionsphasen vorhanden. Bisherige Therapieergebnisse zur Behandlung von kognitiven Störungen bei der bipolaren Erkrankung weisen darauf hin, dass vor allem atypische Antipsychotika günstigere Effekte aufweisen können.

#### 3.1. Stellenwert der gestörten kognitiven Funktionen

Störungen der Kognition stellen bei psychiatrischen Erkrankungen eine häufige Beeinträchtigung dar und haben einen Einfluss auf den Therapieverlauf. Sie treten nicht nur bei schizophrenen Störungen, sondern auch bei bipolaren Erkrankungen auf. So sind vor allem die Daueraufmerksamkeit, verbales Lernen, Gedächtnisfunktionen und exekutive Funktionen wie kognitive Flexibilität und Problemlösefähigkeit häufig beeinträchtigt (Sachs et al. 2007). Diese kognitiven Defizite sind oft stabil und überdauernd und auch in den Remissionsphasen vorhanden. Der Ausprägungsgrad hängt vom Alter der Patienten, dem Krankheitsbeginn und der Anzahl der Krankheitsepisoden ab. Letzteres verdeutlicht die Chancen einer konsequenten Phasenprophylaxe. Störungen der Kognition haben wesentlichen Einfluss auf die psychosoziale Funktionsfähigkeiten wie Alltagsaktivitäten, soziale Integration und berufliche Leistungsfähigkeiten (Bearden et al. 2011). Eine aktuelle Studie zeigt, dass das Ausmaß an kognitiven Defiziten sich bei Patienten mit bipolaren Störungen nicht von Patienten mit Schizophrenie unterscheiden. Der einzige wesentliche Unterschied liegt vor allem



Dir. Dr. Marion Kalousek  
SMZ Baumgartner  
Höhe OWS, Wien



Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier  
Universitätsklinik für  
Kinder- und Jugend-  
psychiatrie, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie B, Landeskrankenhaus Hall



OA Dr. Moritz Mühlbacher  
Univ.-Klinik für Psychiatrie I, Paracelsus PMU  
Salzburg



Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlchner, MAS  
Klinikum Klagenfurt am  
Wörthersee, Klagenfurt



Chefarzt Dr. Georg Psota  
Psychosoziale Dienste  
in Wien PSD, Wien

im Bereich der sozialen Kognitionen, die bei Patienten mit bipolaren Erkrankungen deutlich weniger beeinträchtigt sind (Green et al. 2013).

Zur Messung der kognitiven Funktionen steht sowohl eine Test für Screeninguntersuchungen (SCIP, Purdon et al. 2004) zur Verfügung als auch eine spezielle kognitive Testbatterie (MCCB, Yatham et al. 2010).

In der Behandlung kognitiver Störungen bei bipolaren Patienten wurden in bisherigen Studien atypische Antipsychotika, Lithium, Valproat und Lamotrigin, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination, untersucht. Die beschriebenen Veränderungen liegen in den Bereichen Daueraufmerksamkeit, Wortflüssigkeit, verbales Lernen, Gedächtnis und exekutiver Funktionen. Aufgrund der noch sehr uneinheitlichen Ergebnisse sind vor allem Langzeitstudien und Studien mit größerer Patientenzahl notwendig, um die Wirkungen der genannten Therapieoptionen auf kognitive Funktionen besser beurteilen zu können. Als ergänzende Behandlungsmöglichkeiten können nicht pharmakologische Therapiemethoden wie kognitive Remediation oder neurokognitives Training hilfreich sein.

## 4. Akuttherapie der bipolaren Störungen

### 4.1. Was ist ein Stimmungsstabilisierer?

Aufgrund der guten therapeutischen Wirkung war Lithium über 50 Jahre der Inbegriff eines Stimmungsstabilisierers. Die ersten Definitionen dieser Substanzklasse spiegelten den Versuch wider, eine neue Medikamentenkategorie mit stimmungsmulierenden Eigenschaften zu bestimmen, welche weder Antidepressiva noch klassische Antipsychotika waren. Hintergrund dieser Bemühungen war das Wissen um die potenzielle destabilisierende Wirkung der Antidepressiva, respektive um die depressiogene Wirkung klassischer Antipsychotika.

In der modernen Ära der Psychopharmakologie ist es 1960 Litchfield, welcher das erste Mal den Begriff „Mood Stabilizer“ verwendete. Historisch gesehen wurde dieser Begriff hauptsächlich auf antimaniisch wirkende Substanzen angewandt. Die ersten Schritte zur Konzeptionalisierung des Begriffs „Stimmungsstabilisierer“ wurden im Buch „Manic Depressive Illness“ von Goodwin und Jamison 1990 unternommen. Die Autoren versuchten, die Wirksamkeit von Lithium den typischen Antipsychotika sowie auch von Antidepressiva entgegenzustellen. Man wusste, dass typische Antipsychotika zwar die

Tabelle 1

### A. Diagnostische Charakteristika für das bipolare Spektrum gemäß DSM-5

Bipolar I	Die Kriterien für eine manische Episode müssen erfüllt sein. Im Verlauf können sich auch Episoden einer Hypomanie oder einer Major Depression finden.
Bipolar II 296.89 (F31.8)	Im Verlauf müssen die Kriterien erfüllt werden für sowohl eine hypomane Episode als auch eine Major Depression.
Zyklothyme Störung 301.13 (F34.0)	Für die Dauer von mindestens zwei Jahren bestehen zahlreiche Perioden mit hypomanen Symptomen und zahlreiche Perioden mit depressiven Symptomen, die jeweils nicht die Kriterien einer Episode erfüllen. Während dieser Zweijahresperiode bestanden die Symptome mindestens für die Hälfte der Zeit, und das Individuum war nicht länger als zwei Monate kontinuierlich symptomfrei.
Substanz-/Medikation-induzierte bipolare Störung	Direkte körperliche Folge einer Substanz oder Medikation (einschl. Absetzphänomene).
Bipolare Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors	Wird auf die direkte körperliche Wirkung eines medizinischen Krankheitsfaktors zurückgeführt.
Andere näher bezeichnete bipolare Störungen 296.89 (F31.8)	Beispiele gemäß DSM-5: kurzandauernde hypomane Episoden (zwei bis drei Tage) und Episoden einer Major Depression hypomane Episoden mit unzureichender Symptomanzahl und Episoden einer Major Depression hypomane Episode, ohne dass zuvor die vollen Kriterien etwa für eine Major Depression erfüllt gewesen sind kurzandauernde zyklotyme Störung (weniger als 24 Monate)
Nicht näher bezeichnete bipolare Störung 296.80 (F31.9)	Die Kriterien für eine spezifische Störung sind nicht erfüllt.

### B. Zusatzcodierungen (Specifler) für bipolare Störungen gemäß DSM-5

Mit ängstlichem Distress

Mit gemischten Merkmalen

Mit Rapid Cycling

Mit melancholischen Merkmalen

Mit atypischen Merkmalen

Mit psychotischen Merkmalen

Mit Katatonie

Mit peripartalem Beginn

Mit saisonalem Muster

Quelle: Erfurth nach: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, 2013

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

	Stimmung und Dauer	Symptomatik	Behinderung
Hypomanie (F30.0)	Die Stimmung ist in einem für die Betroffenen deutlich abnormen Ausmaß an mindestens 4 aufeinander folgenden Tagen gehoben oder gereizt.	mindestens drei der folgenden Merkmale: 1. gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit 2. gesteigerte Gesprächigkeit 3. Konzentrationsstörungen oder Ablenkbarkeit 4. vermindertes Schlafbedürfnis 5. gesteigerte Libido 6. übertriebene Geldausgaben (Einkäufe) oder andere Arten von leichtsinnigem oder verantwortungslosem Verhalten 7. gesteigerte Geselligkeit oder übermäßige Vertraulichkeit	Die persönliche Lebensführung ist beeinträchtigt.
Manie ohne psychotische Symptome (F30.1)	Die Stimmung ist vorwiegend gehoben, expansiv oder gereizt und für den Betroffenen deutlich abnorm. Dieser Stimmungswechsel muss dominieren und mindestens eine Woche anhalten (es sei denn, eine Krankenhauseinweisung wird notwendig).	mindestens drei der folgenden Merkmale (4, wenn die Stimmung nur gereizt ist): 1. gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit 2. gesteigerte Gesprächigkeit (Rededrang) 3. Ideenflucht oder subjektives Gefühl von Gedankenrasen 4. Verlust normaler sozialer Hemmungen, was zu einem den Umständen unangemessenen Verhalten führt 5. vermindertes Schlafbedürfnis 6. Überhöhte Selbsteinschätzung oder Größenwahn 7. Ablenkbarkeit oder andauernder Wechsel von Aktivitäten oder Plänen 8. tollkühnes oder leichtsinniges Verhalten, dessen Risiken die Betroffenen nicht erkennen 9. gesteigerte Libido oder sexuelle Taktlosigkeit Halluzinationen oder Wahn fehlen, Wahrnehmungsstörungen können aber vorkommen (z.B. subjektive Hyperakusis, Wahrnehmung von Farben als besonders leuchtend etc.)	Schwere Störung der persönlichen Lebensführung
Manie mit psychotischen Symptomen (F30.2)		Wahnideen oder Halluzinationen kommen vor, aber andere als die typisch schizophrener (d.h. die Wahngedanken sind nicht bizarr oder kulturell unangemessen, bei den Halluzinationen handelt es sich nicht um Rede in der dritten Person oder kommentierende Stimmen). Am häufigsten sind Größen-, Liebes-, Beziehungs- und Verfolgungswahn.	

Quelle: Erfurth nach: Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis, 5., überarbeitete Auflage. Hrsg.: Dilling H et al. Verlag Hans Huber, Bern, 2011

### Editorial Board



Prim. Dr. Christa Rados  
Landeskrankenhaus  
Villach



Dir. Univ.-Prof. DDr.  
Gabriele-Maria Sachs  
Landesnervenklinik  
Wagner-Jauregg, Linz



Prim. Dr. Elmar  
Windhager  
Klinikum Wels  
Grieskirchen, Wels



Prim. Dr. Johanna  
Winkler  
Landesnervenklinik  
Wagner-Jauregg, Linz



Prim. Dr. Margit  
Wrobel  
SMZ Baumgartner  
Höhe OWS, Wien



akute Manie behandeln, dass sie aber durch die dopaminerge Blockade gleichzeitig depressiogen sein können. Auf der anderen Seite schien die Gabe von Antidepressiva besonders bei bipolaren Patienten zur Destabilisierung der Erkrankung zu führen, da Kippphänomene und/oder Frequenzsteigerung der Phasen gesehen wurden. Der Versuch einer Definition wurde 1996 von Sachs und auch von Bowden 1998 unternommen. Beide empfahlen einen eher breiten Begriff, in der Bestrebung, möglichst viele neue Substanzen in diese Definition aufnehmen zu können. Nach Bowden ist ein Stimmungsstabilisierer ein Medikament, das die Frequenz und/oder Intensität von manischen, hypomanischen, depressiven oder gemischten Episoden bei Patienten mit bipolarer Störung positiv beeinflusst und das keine Zunahme oder Verschärfung anderer Episoden der bipolaren Störung bewirkt. Bowden fokussierte eher auf die akute Phase als auf die Prophylaxe, während Sachs eher auf die antizyklische, phasenprophylaktische Wirksamkeit hin abzielte. Wenn man die zwei Definitionen von Sachs und Bowden zusammenfasst, dann ist ein Stimmungsstabilisierer eine Substanz, die Wirksamkeit in mindestens einer der drei Phasen der bipolaren Störung, akute Manie, akute Depression oder Prophylaxe zeigte und die kein Kippen in die gegenteilige Phase bewirkt. Eine engere oder konservativere Definition wurde 1999 von Calabrese und Rapport vorgeschlagen. Die Autoren suggerierten, dass das Schlüsselkriterium eines Stimmungsstabilisierers darin besteht, akut bimodal wirksam zu sein. Das hieße, dass ein Stimmungsstabilisierer nicht nur in der akuten Manie, sondern auch in der Depression oder gemischten Episode wirksam sein soll und dass diese Wirksamkeit sich auch auf eine bimodale Prophylaxe auszudehnen habe. Während diese Definition noch am ehesten Lithium einschließen würde, würde beispielsweise Lamotrigin, das Wirksamkeit in der Prophylaxe gezeigt hat, ausgeschlossen werden. Grund hierfür ist, dass Lamotrigin in der akuten Depression aufgrund der langen Titrationsphase nicht wirklich gut einsetzbar ist und die Substanz in der akuten Depression von fraglicher Wirksamkeit ist und in der akuten Manie kaum Wirksamkeit zeigte. Stimmungsschwankungen sind ein oft vorkommendes Symptom bei epileptischen Patienten, und einige Antikonvulsiva scheinen diese zu triggern. Besonders oft beschrieben wurden solche Phänomene bei der ersten Generation der Antiepileptika, speziell bei Bromin und den späteren Barbituraten. Erst in den 60er und frühen 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden stimmungsstabilisierende Effekte mit Valpromid (Lambert und Venaud 1966), Phenytoin (Turner 1967) und Carbamazepin (Okuma et al. 1973) berichtet. Es waren diese Berichte über akute Effekte mit Verbesserung manischer und depressiver sowie aggressiver Symptome. Diese Studien schauten allerdings noch nicht auf Langzeiteffekte zur Erhaltung der Euthymie, wie der Begriff Stimmungsstabilisierer insinuiert. Mehrere Antiepileptika wurden in den letzten Jahrzehnten in der bipolaren Erkrankung untersucht. Derzeit haben die Indikation und/oder eine gute Evidenz Valproat und mit Einschränkungen Lamotrigin.

#### 4.2. 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. Aripiprazol, Asenapin, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon) empfohlen, wengleich für Clozapin die Zulassung in dieser Indikation nicht vorliegt. Haloperidol ist als Second-Line-Therapie unter Abwägung von Nutzen und Risiko (v.a. EPS, QTc-Verlängerung) zu überlegen. Neuere Daten liegen zu Loxapin bei Agitation im Rahmen einer bipolaren und schizophrenen Störung vor.

Ist bei einem Patienten ein zuvor relativ guter prophylaktischer Erfolg mit einem Stimmungsstabilisierer bekannt, sollte primär die Therapie mit dem bestehenden Stimmungsstabilisierer unter Anhebung der Tagesdosis auf höhere Serumspiegelwerte fortgeführt beziehungsweise auch über diesen Spiegel hinaus dosiert werden, bis die manischen Symptome gebessert sind. Bei schwerer Ausprägung der manischen Symptomatik kann von Beginn an eine augmentative Therapie von Antipsychotika und klassischen Stimmungsstabilisierern wie Lithium oder Valproat durchgeführt werden. Bei leicht ausgeprägter Manie kann eine Monotherapie mit Lithium, Valproat, Carbamazepin oder einem atypischen Antipsychotikum hinreichend sein. Insgesamt sollte beachtet werden, dass Antipsychotika einen schnelleren Wirkungseintritt bewirken wie z.B. Lithium. Bei psychomotorischer Erregung kann der Stimmungsstabilisierer vorübergehend mit einem Benzodiazepin kombiniert werden.

Im Falle einer vorbestehenden Suchtanamnese ist ein sedierendes Antipsychotikum dem Benzodiazepin vorzuziehen. 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.

Aufgrund 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: grobschlägiger Tremor, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Sehstörungen, Desorientiertheit und gesteigerte Muskeleigenreflexe. Serumspiegel über 2,5mmol/L führen zu deutlichen neurologischen Störungen, zerebralen Anfällen und kardialen Rhythmusstörungen.

Wichtigste Maßnahme bei Verdacht auf eine Intoxikation ist der sofortige Stopp der Medikation sowie Flüssigkeitszufuhr. Die Indikation für eine Hämodialyse oder Hämofiltration ist bei Serumkonzentrationen über 4mmol/L immer, darunter anhand des klinischen Zustandsbildes und der Symptomprogredienz zu stellen, nicht aber bei Werten unter 2,5mmol/L. Differenzialdiagnostisch ist bei unbekanntem Patienten mit bipolarem Verlauf eine beginnende Lithiumintoxikation von extrapyramidalen Syndromen abzugrenzen. So darf ein Tremor nicht unkritisch als Parkinsonoid gewertet werden, es muss auch eine beginnende Lithiumintoxikation bedacht werden.

Alternativ zu Lithium können Valproat oder Carbamazepin empfohlen werden. Plazebokontrollierte Doppelblindstudien haben eine gute antimanische Wirksamkeit von Valproat und eine Gleichwertigkeit dieser Substanz zu Lithium belegt. Bei akuten manischen Episoden ist ein schnelles Aufsättigen („Loading Dose“) bis 20mg/kg Körpergewicht am Tag geboten. Wegen der großen therapeutischen Breite ist jedoch individuell eine noch höhere Dosierung möglich. Bei nicht 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 Augmentationsstherapie zu einer Enzyminduktion führt und deshalb die Wirksamkeit von Antipsychotika und Antidepressiva, aber auch der Antikontrazeptiva 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 es keine Langzeit-



studien gibt. Die Dosierung von Carbamazepin ist individuell sehr unterschiedlich. Oxcarbazepin wird im Durchschnitt um 50% höher dosiert. Die Nebenwirkungen wichtiger Stimmungsstabilisierer werden in Tabelle 3 angeführt.

Bei schweren manischen Episoden kann gleich zu Beginn eine Kombination aus Antipsychotikum und Stimmungsstabilisierer angewandt werden. Außer bei Lithium sind die Bestimmung und die Zielwerte von Serumspiegel bei den neueren Stimmungsstabilisierern für die psychiatrische Indikation erst festzulegen, da „Normbereiche“ von Antiepileptika für die Indikation Epilepsie definiert sind und sich somit lediglich als Richtwerte unter Toleranzaspekten für psychiatrische Indikationen eignen. Für die schon länger als Antimanikum eingesetzte Valproinsäure sollte ein Spiegel im Serum von 50–120mcg/ml angepeilt werden. 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 neuere atypische Antipsychotika, die in dem ÖGPB-Konsensus zur medikamentösen Therapie der Schizophrenie näher besprochen wurden (Kasper und Lehofer, 2008), als Alternative und Ergänzung etabliert. Es gibt zunehmend Studien, die darauf hinweisen, dass die neueren atypischen Antipsychotika, neben ihrem früheren Hauptindikationsgebiet – den schizophrenen Psychosen –, per se auch einen antimanischen und teilweise auch 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 Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon und Asenapin im Vergleich zu Placebo belegt werden. Ebenfalls konnte für alle diese Substanzen gezeigt werden, dass nach erfolgreicher Maniebehandlung – im Vergleich zu Placebo – eine Weiterbehandlung einen signifikanten Schutz vor dem erneuten Auftreten einer manischen Symptomatik bietet.

Bei der Auswahl der jeweiligen Medikation ist das Nebenwirkungsprofil – insbesondere bei gleichzeitiger Komedikation – in Betracht zu ziehen. Im Vergleich zu typischen, vor allem hochpotenten Antipsychotika ist das Risiko für das Auftreten von depressiven Verstärkungen bei den neueren Substanzen wie Aripiprazol, Asenapin, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon als deutlich geringer, für extrapyramidale Nebenwirkungen sogar als wesentlich geringer oder nicht vorhanden (Clozapin, Quetiapin) einzustufen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass typische Antipsychotika für die Indikation Manie nach wie vor häufig verordnet werden, was aus mehreren Gründen, wie folgt angeführt, problematisch ist:

#### Typische Antipsychotika

- 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, möglicherweise liegt dies auch daran, dass Lithium die Neurotoxizität von Antipsychotika erhöhen kann,
- können die depressive Symptomatik verstärken,
- verringern die Compliance, und
- kontrollierte Untersuchungen haben gezeigt, dass sie nicht phasenprophylaktisch im Sinne einer Verhinderung depressiver Rezidive wirksam sind.

Noch viel zu häufig werden typische Antipsychotika bei Erregungszuständen im Rahmen manischer Phasen gegeben. Typische

Antipsychotika haben erhebliche Nachteile bei der Therapie bipolarer Patientinnen und Patienten: auch angesichts der heute verfügbaren Alternativen (etwa in der Akutsituation Aripiprazol i.m. oder auch Valproat i.v.) sollte vollständig auf Typika verzichtet werden.

Allen typischen Antipsychotika ist gemein, dass das Risiko von extrapyramidal-motorischen Symptomen erhöht ist. Diese behindern die rasche psychosoziale Integration und haben nachgewiesenermaßen einen deutlichen Effekt auf Stigmatisierung und kognitive Dysfunktion der Betroffenen. Die Adhärenz der Patienten ist eingeschränkt und das Vertrauensverhältnis in der Arzt-Patienten-Beziehung beeinträchtigt. Darüber hinaus haben die in Österreich zur parenteralen Gabe zur Verfügung stehenden Typika teils erhebliche spezifische Nachteile, die im Folgenden dargestellt werden.

**Haloperidol.** In Österreich besteht eine Zulassung für die intramuskuläre Applikation. Eine Empfehlung des Herstellers für eine i.v. Gabe besteht nicht; vom i.v. Einsatz ist dringend abzuraten. In anderen Staaten – etwa Italien – darf Haloperidol i.v. bereits nicht mehr appliziert werden, das Risiko einer QTc-Verlängerung wird als hoch angesehen (QTc-Stärke 3 gemäß [www.mediq.ch](http://www.mediq.ch)).

**Zuclopenthixolacetat.** Die Halbwertszeit liegt bei 32 Stunden, was die Steuerbarkeit der Substanz stark erschwert. Neben dem Risiko für extrapyramidal-motorische Symptome ist vor allem die anticholinerge Wirkung der Substanz und die Senkung der Krampfschwelle als negativ zu bewerten. Das QTc-Risiko gemäß [www.mediq.ch](http://www.mediq.ch) ist mit Stärke 2 geringer als bei Haloperidol (Stärke 3), aber höher als etwa bei Aripiprazol i.m. (Stärke 1).

**Laevomepromazin.** Diese Substanz ist ein mittelstarker Hemmer von CYP3A und CYP 2D6. Medikamente, die über diesen Weg abgebaut werden müssen (das ist eine Vielzahl der in der Praxis mit Laevomepromazin kombinierten Substanzen), kumulieren in schwer planbarer Weise. Laevomepromazin hat eine Halbwertszeit von 15 bis 30 Stunden und senkt die Krampfschwelle. Die QTc-Stärke nach [www.mediq.ch](http://www.mediq.ch) beträgt 2. Gemäß Benkert 2013 ist der „Einsatz nur in Ausnahmefällen und bei Versagen geeigneter Alternativen“ zu diskutieren.

Tabelle 3  
Nebenwirkungen wichtiger  
Stimmungsstabilisierer

Carbamazepin (CBZ) Oxcarbazepin (OXC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei CBZ und OXC: Müdigkeit, Schwindel und Tremor</li> <li>• nur CBZ: aplastische Anämie</li> <li>• häufiger bei CBZ: allergische Hautveränderungen, leichte Erhöhung der Transaminasen und Leukopenie</li> <li>• nur OXC: Hyponatriämie</li> </ul>
Lamotrigin	Allergische Hautreaktionen bei zu rascher Aufdosierung, Übelkeit, Schwindel
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 erythematodes

**Prothipendyl.** Neben der häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkung Orthostase ist bei Kombination von parenteralem Prothipendyl mit Benzodiazepinen oder Opioiden vor dem Risiko einer Atemdepression zu warnen. Die QTc-Stärke nach [www.mediq.ch](http://www.mediq.ch) beträgt 2. Gemäß Benkert sollte „keine Verordnung bei kardialen Störungen, Bradykardie, Hypokaliämie, Lungenfunktionsstörungen“ vorgenommen werden.

**Clozapin.** Eine gute antimanische Wirksamkeit von Clozapin ist ebenfalls dokumentiert, jedoch sollte der Einsatz aufgrund des Agranulozytoserisikos auf therapierefraktäre Verläufe beschränkt bleiben. Clozapin darf nicht gleichzeitig mit Carbamazepin kombiniert werden. Negative Wechselwirkungen von Clozapin und Carbamazepin auf die Blutbildung sind in der Literatur beschrieben. Auch wird eine negative Wirkung auf Atem-Kreislauf-Funktionen bei gleichzeitiger Gabe von Clozapin und Lorazepam diskutiert. Benkert und Hippus 2011 warnen vor „Synkopen und/oder Atemstillstand bei gleichzeitiger Clozapin-Einnahme und Benzodiazepinen (i.v. Applikation von Benzodiazepinen) unbedingt vermeiden!“ und führen im Weiteren aus: „Nach neueren Untersuchungen stellt eine Kombination von Clozapin mit Benzodiazepinen keine absolute Kontraindikation dar, sie sollte jedoch weiterhin sorgfältig abgewogen werden. Klinisch dringliche Situationen wie ein malignes neuroleptisches Syndrom, katatone Zustandsbilder oder extreme Agitiertheit lassen eine solche Kombinationstherapie vertretbar erscheinen.“ Liegen schwerste therapierefraktäre Verläufe vor, sollte in jedem Fall auch die Möglichkeit einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) erwogen werden.

#### 4.3. 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 aufgrund der geringeren bis fehlenden extrapyramidalen Nebenwirkungen auf atypische Antipsychotika zurückgegriffen werden sollte. Für Aripiprazol, Asenapin, Olanzapin, Quetiapin, Paliperidon, Risperidon und Ziprasidon wurden in plazebokontrollierten Studien und für Clozapin in offenen Studien zudem auch gute Erfolge in der Monotherapie der akuten psychotischen Manie beschrieben. In den aktuellen WFSBP-Leitlinien werden in erster Linie Lithium, Valproat und mehrere atypische Antipsychotika zur Behandlung der akuten Manie empfohlen, ebenso die Monotherapie mit Asenapin und Paliperidon Extended Release (ER) sowie als Zusatztherapie Asenapin.

#### 4.4. Gemischte Episode (ICD-10)

Eine gemischte Episode nach ICD-10 „ist entweder durch eine Mischung oder einen schnellen Wechsel (d.h. innerhalb von wenigen Stunden) von hypomanischen, manischen und depressiven Symptomen charakterisiert. Manische und depressive Symptome müssen die meiste Zeit während eines Zeitraumes von mindestens zwei Wochen deutlich vorhanden sein. DSM-5 kennt keine gemischte Episode als eigene Diagnose: hier können hypomane, manische und depressive Episoden bei entsprechender Symptomatik die Zusatzcodierung (spezifiziert) „mit gemischten Merkmalen“ erhalten. Mischzustände sind generell mit einem schlechteren Behandlungserfolg assoziiert, da sie spät erkannt werden und die richtige (Kombinations-)Therapie oft 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 Aripiprazol, Asenapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperi-

don und Ziprasidon bei Mischzuständen nahe legen. Ziprasidon ist jedoch das einzige atypische Antipsychotikum, das bei gemischten Episoden zugelassen ist. Antidepressiva sollten in dieser Indikation eher nicht verabreicht werden.

#### 4.5. 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 aufgrund klinischer Beobachtungen kann man davon ausgehen, dass die alleinige Therapie mit Lithium oder Carbamazepin häufig nicht erfolgreich ist. Valproinsäure wird immer wieder vorgeschlagen, hat sich in einer neueren Untersuchung im Vergleich zu Lithium jedoch nicht als überlegen erwiesen.

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 (Dosisreduktion bei Valproat-Lamotrigin-Kombination beachten!). Carbamazepin hat in einer Studie an Lithium-Non-Respondern bei Rapid Cycling eine therapeutische Wirksamkeit gezeigt. Allerdings konnte dieses Ergebnis in einer anderen kontrollierten Untersuchung nicht belegt werden.

Als weitere Option steht auch Lamotrigin zur Verfügung, das einen rückfallprophylaktischen Effekt bei Bipolar-II-Patienten mit Rapid Cycling in einer großen kontrollierten Studie zeigen konnte. Die Verabreichung von Antidepressiva oder von Stimulantien sollte bei therapieresistentem Rapid Cycling vermieden werden.

Bei einigen Patienten mit Rapid Cycling scheint eine latente oder manifeste Hypothyreose zu bestehen, weshalb die Gabe von Schilddrüsenhormon (T4) indiziert sein kann. Bei Therapieresistenz ist kasuistisch auch die Elektrokonvulsionstherapie empfohlen worden.

#### 4.6. Akute Depression im Rahmen der bipolaren Störung

Die antidepressiven Eigenschaften der Stimmungsstabilisierer reichen häufig nicht für die Akutbehandlung einer schweren depressiven Symptomatik aus. Dies gilt sowohl für eine Monotherapie mit Lithium als auch eine Monotherapie mit den Antiepileptika Lamotrigin und Valproat. Bei der unipolaren und auch bei der sogenannten bipolaren Depression – d.h. einer akuten Depression im Rahmen der bipolaren Störung – werden aufgrund der Erfahrung aus der klinischen Praxis und bisher verfügbaren Daten Antidepressiva eingesetzt. Neben der Behandlung mit Antidepressiva sollte auf jeden Fall ein antimanisch wirksamer Stimmungsstabilisierer hinzu therapiert werden. Für Quetiapin liegen replizierte Daten von plazebokontrollierten Studien vor, die einen guten Effekt bei der Monotherapie bipolarer Depressionen dokumentieren. Für Olanzapin konnte für die Kombinationstherapie mit Fluoxetin ein guter antidepressiver Effekt nachgewiesen werden. Für Lamotrigin konnte unter doppelblind kontrollierten Bedingungen eine präventive antidepressive Wirkung

bei Bipolar-II-Störung 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 gegensätzliche Episode gegeben. Anlass zu zahlreichen Untersuchungen ist die Frage, in welchem Ausmaß Antidepressiva zum Switch von Depression zu (Hypo-)Manie beitragen. Insbesondere trizyklische Antidepressiva sind mit einem hohen Switch-Risiko sowie der Gefahr der Induktion eines Rapid-Cycling-Verlaufes behaftet. Wenn Antidepressiva eingesetzt werden, sollte die Behandlung damit bis zur Remission fortgeführt werden. Hierfür gibt es allerdings keine kontrollierten Daten, aber eine klinische Evidenz. Die Argumente für eine solche Strategie sind folgende: Jedes Residualsymptom beherbergt die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Rezidivs. Achtung: Chronisch depressive Patienten brauchen oft deutlich länger bis zur Remission als nicht chronifizierte Patienten.

SSRI, Bupropion und Moclobemid gelten in der Kombination mit Stimmungsstabilisierern als Mittel der Wahl und sind darüber hinaus bei Überdosierung auch weniger toxisch. Der Einsatz von Trizyklika oder irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern – ohne die gleichzeitige Verabreichung eines Stimmungsstabilisierers – führt innerhalb eines Jahres bei bis zu 70% der Fälle zur Exazerbation einer Manie. Venlafaxin scheint bezüglich des Switch-Risikos gegenüber trizyklischen Antidepressiva keinen Vorteil zu bringen. Die Empfehlungen zur Dauer der antidepressiven Therapie bei bipolar affektiven Störungen unterscheiden sich von denen der unipolaren Depression. Es erscheint sinnvoll, in den meisten Fällen die antidepressive Medikation nach Abklingen der depressiven Symptomatik abzusetzen. Eine Subgruppe bipolarer Patienten, vor allem Patienten ohne „Switch-Anamnese“ unter antidepressiver Medikation und Phasenakzeleration, kann aber von einer längerdauernden Einnahme von Antidepressiva profitieren. Für diese Patienten ist eine längerfristige antidepressive Therapie vertretbar.

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.

Die CANMAT-Leitlinien gehen derzeit davon aus, dass Lithium, Lamotrigin und Quetiapin als Monotherapie, Olanzapin plus ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Lithium oder Valproinsäure plus SSRI oder Bupropion vorrangige Optionen darstellen. Die Valproinsäure-Kombinationstherapien von Quetiapin mit einem SSRI, Lamotrigin bzw. Lurasidon plus Lithium oder Valproinsäure sind Alternativen im Sinne einer zweiten Wahl. Die alleinige Gabe oder auch die Begleittherapie von Ziprasidon sowie die Zusatztherapie mit Levetiracetam sind nicht empfohlene Optionen für die bipolare Depression.

#### 4.7. 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, während im DSM-IV-TR die psychotischen Sympto-

me zusätzlich mindestens zwei Wochen auch ohne affektive Symptome vorliegen müssen.

**4.7.1. 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 wie Lithium eingesetzt werden sollte. Valproinsäure hat sich in dieser Indikation im Vergleich zu Carbamazepin 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.

**4.7.2. 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 (Quetiapin) oder als Kombinationstherapie mit einem Antidepressivum – bevorzugt aus der Gruppe der SSRI sowie Bupropion – 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 neuere Antipsychotika sollten aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorrangig zum Einsatz kommen.

#### 4.8. Komorbiditäten

Bipolar affektive Störungen zeichnen sich durch eine sehr hohe psychische Komorbidität aus. In der Lebenszeitperspektive ist eine zusätzliche psychische Störung eher die Regel als die Ausnahme. Viele bipolare Patienten suchen primär die Hilfe eines Arztes wegen Beschwerden, die durch eine komorbide Erkrankung verursacht werden. Hier ist es besonders wichtig, die bipolare Störung zu explorieren und in das Behandlungskonzept mit einzubeziehen. Zu den charakteristischen komorbiden psychiatrischen Störungen zählen an erster Stelle Angststörungen (generalisiert, soziale Phobie und Panikattacken), die prodromal, im Intervall oder auch als Teil der akuten Symptomatik auftreten können. Die mit über 50% Prävalenz zweithäufigste komorbide Störung sind substanzinduzierte Störungen, vor allem durch Alkohol und Stimulantien. An dritter Stelle stehen Persönlichkeitsstörungen vom emotional instabilen und impulsiven Typ, die bei bis zu 20% aller Patienten zu finden sind, sowie Aufmerksamkeitsdefizitstörungen und Zwangsstörungen.

Vor allem Angststörungen und der Missbrauch bzw. die Abhängigkeit von Alkohol und psychotropen Substanzen spielen eine besonders wichtige Rolle. So bedeutet beispielsweise das zusätzliche Vorliegen eines Substanzmissbrauchs eine verringerte Behandlungsdhärenz, reduziert die Chancen eines positiven Ansprechens auf verordnete Therapien, geht insgesamt mit einem ungünstigeren psychosozialen Anpassungsniveau einher und erhöht das Risiko von Suizidalität und fremdaggressiven Verhaltensweisen. Der chronische Krankheitsverlauf bedingt eine vermehrte Inanspruchnahme von medizinischen und sozialen Institutionen. Auch bei komorbiden Angststörungen ist ein ungünstigerer Krankheitsverlauf, vor allem ein höheres Suizidrisiko, zu beachten. Sowohl morbogene, therapiebezogene Einflussfaktoren als auch ein mit der Erkrankung häufig einhergehender ungünstiger Lebensstil bewirken zusätzlich ein erhöhtes somatisches Morbiditätsrisiko. Klinisch ist die statistisch signifikante Assoziation zu Adipositas, metabolischem Syn-

drom, Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung zu beachten. Das Mortalitätsrisiko für Patienten, die keine konsequente Therapie erhalten, ist infolge dieser komorbiden somatischen Erkrankungen verglichen mit zufriedenstellend behandelten Patienten bedeutsam erhöht. Deshalb sollten Medikamente mit geringerem Risiko zur Entstehung eines metabolischen Syndroms (z.B. Aripiprazol, Asenapin, Ziprasidon) erwogen werden.

## 5. Schwangerschaft und Stillzeit

Nach neuen Erkenntnissen haben mehr als zwei Drittel aller Frauen mit einer bipolaren Störung (BP I und BP II) eine schwangerschafts- oder geburtsassoziierte Episode. Davon treten in der Schwangerschaft deutlich weniger häufig Episoden auf (8% BP I, 18% BP II), der Großteil der Episoden tritt postpartal auf.

Eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit bipolaren Störungen birgt in der Regel zwei Gefahren: das Risiko einer direkten Schädigung des Fetus bei psychopharmakologischer Behandlung, und beim Absetzen der Behandlung der Mutter wird die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung oder eines Rückfalls erhöht, der selber eine Gefahr für den Fetus darstellen kann. Die Gefahr einer fetalen Fehlbildung ist prinzipiell 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 (Cave: Neuralrohrschluss nur während der ersten sechs Wochen der Schwangerschaft!), wird empfohlen, ab dem zweiten Trimenon, spätestens aber nach der Geburt (die Gefahr einer Erkrankungsphase ist postpartal deutlich erhöht) die Behandlung wieder zu beginnen (siehe auch Tabelle 4). Neben den Antiepileptika können auch schlecht kontrollierter Diabetes, Nikotinkonsum, Passivrauchen, Adipositas, Strahlung, Hitze oder Fieber in den ersten vier bis sechs Wochen der Schwangerschaft Neuralrohrdefekte hervorrufen, 50 bis 70% aller Neuralrohrdefekte können durch die Gabe von Folsäure verhindert werden (0,4mg bei allen gebärfähigen Frauen, 1mg bei Schwangeren).

Die Rate kongenitaler Schädigungen durch Lithium wurde ursprünglich mit 3% angegeben, wobei kardiovaskuläre Missbildungen besonders häufig vertreten waren. Neuere Analysen bestätigen dies jedoch nicht in dem Ausmaß; dennoch stellt die Lithiumgabe in der Schwangerschaft ein Risiko dar, vor allem bei der Geburt ist ein intensives klinisches Management notwendig, um toxische Komplikationen bei der Mutter und dem Baby zu vermeiden. Bei allen Antiepileptika und Lithium sind während der Schwangerschaft zur Dosisanpassung Plasmaspiegelbestimmungen empfohlen. Nach der Geburt ist die Dosis von Lamotrigin sofort auf Vorschwanger-

schaftslevel zu reduzieren, beim Lithium möglichst schon vor der Geburt, spätestens mit Einsatz der Wehen.

Soll eine Schwangerschaft unter Carbamazepin oder Lamotrigin verhütet werden, ist es für Patientinnen wichtig zu wissen, dass orale Kontrazeptiva unter diesen Therapien nicht zuverlässig vor einer Schwangerschaft schützen. Im Unterschied dazu kann jedoch unter einer Therapie mit Valproinsäure im Regelfall mit oralen Kontrazeptiva zuverlässig verhütet werden. Unter den Antikonvulsiva wird Lamotrigin aufgrund 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 800 Ersttrimester-Expositionen registriert sind, jedoch ist auch bei dieser Substanz wegen des Risikos eine pränatale Ultraschalluntersuchung indiziert.

Neu auf dem Markt befindliche Pharmaka sollten nicht eingesetzt werden. Wurde aus zwingendem Grund eine weniger gut untersuchte Substanz verordnet oder versehentlich in eine Frühschwangerschaft hinein behandelt, ist ein Schwangerschaftsabbruch oder eine plötzliche Umstellung nicht erforderlich, allerdings ist dann eine Untersuchung mit hochauflösendem Ultraschall zur Bestätigung einer unauffälligen fetalen Entwicklung indiziert.

### 5.1. Welche Präparate sind in der Schwangerschaft und Stillperiode zu bevorzugen?

Eine individuelle Medikamentenanamnese muss bei der Wahl des Medikamentes entscheidend sein. Problematisch sind Valproinsäure und Lamotrigin in hohen Dosen, sowie Kombinationsbehandlungen mit Valproinsäure. Zu den Risiken gehören jedoch nicht nur die Teratogenität, sondern auch die neonatale Toxizität bzw. das Entzugssyndrom, die Störungen des Schwangerschaftsverlaufes, intrauterine Wachstumsstörungen oder mögliche Entwicklungsdefizite.

Das Stillen ist unproblematisch unter Therapie mit Valproinsäure oder Carbamazepin, wobei Valproinsäure die niedrigste Konzentration in der Muttermilch aufweist (2% der mütterlichen Dosis). Neueren Untersuchungen zufolge ist das Stillen unter Lithiumtherapie für den Säugling vertretbar, ebenso unter Lamotrigin, wobei im Falle von Auffälligkeiten jeweils Plasmaspiegel beim Kind bestimmt werden sollten. Antipsychotische Medikation wird zunehmend bei bipolaren Störungen im Rahmen von Manien, Mischzuständen und bipolarer Depression eingesetzt. Die Datenlage in Bezug auf Teratogenität ist noch nicht zufriedenstellend, jedoch gibt es bisher bei keiner der untersuchten Substanzen (Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Clozapin) Hinweise darauf. Bei den Antidepressiva stellen SSRI die Mittel der ersten Wahl dar, wobei über Fluoxetin die meisten Daten vorliegen, Sertralin oder Citalopram aber wegen geringerer Probleme beim Stillen bevorzugt werden sollten.

Tabelle 4

#### Risikoeinschätzung von Psychopharmaka in der Schwangerschaft

Geringes Risiko <sup>1</sup>	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Unbekanntes Risiko
SSRI	Benzodiazepine	Kombinationstherapie, v.a. wenn Antiepileptika involviert	Alle neuen Substanzen
Mirtazapin	Venlafaxin	Valproinsäure	
Trazodon	Lithium	Lamotrigin >200mg	
Trizyklika	Carbamazepin, Oxcarbamazepin		
Lamotrigin <200mg			
Bupropion			

<sup>1</sup> Es wurde keine erhöhte Teratogenität im Prozentbereich beobachtet, Daten für den Promillebereich liegen für die meisten Substanzen nicht vor.



## 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% der Fälle die erste Episode bereits im jugendlichen Alter auftritt. Die Prävalenz bipolarer Störungen im Kindes- und Jugendalter beträgt aufgrund der derzeit verfügbaren Daten 0,8%. Das Risiko liegt bei Kindern mit erstgradig Verwandten mit bipolarer Störung bei 23%. Zurzeit versucht man das Risiko für Kinder von bipolaren Eltern durch psychosoziale Interventionen zu vermindern. Die Diagnose wird mit denselben Richtlinien wie bei Erwachsenen nach DSM-5 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 weitgehend 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. Neuere Studien zeigen hohe Komorbidität mit Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung, die auch als Differenzialdiagnose bedacht werden muss. 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 neuer Antipsychotika im Erwachsenenalter gut untersucht und dokumentiert ist, gibt es diesbezüglich immer noch zu wenige Daten im Kindes- und Jugendalter. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils sollte auf atypische Antipsychotika wie zum Beispiel Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon zurückgegriffen werden. Für Olanzapin und Ziprasidon ist auch ein guter Erfolg in der Monotherapie bei bipolaren Störungen im Kindes- und Jugendalter beschrieben. Aripiprazol kann schon ab 13 Jahren bei manischen Episoden bei Bipolar-I-Störungen für zwölf Wochen eingesetzt werden. 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 Olanzapin oder Risperidon in Kombination mit einem Stimmungsstabilisierer auf, wobei wegen fehlender Zulassung auch auf Off-label-Behandlung zurückgegriffen werden muss. Besonderes Augenmerk sollte man auf die Voruntersuchungen und das Monitoring bei Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen legen (siehe Tabelle 5).

## 7. Langzeitbehandlung (=Phasenprophylaxe) der bipolaren Störung

### 7.1. Medikamentöse Therapie

Eine Erhaltungstherapie mit denselben Stimmungsstabilisierern wie in der Akuttherapie sollte im Anschluss an die akute Phase erfolgen und bei allen Patienten für mindestens ein Jahr fortgeführt werden, um die Patienten vor einen Rückfall in die „alte“ Episode zu schützen. In den meisten Fällen bedarf die bipolare Störung jedoch einer längerfristigen, bei hoher Phasenzahl unter Umständen einer le-

Tabelle 5  
Zugelassene Antipsychotika für Kinder und Jugendliche in Österreich, Stand 2012

Substanz	Präparat	Indikation	Alter/Jahre	Sonstiges
Haloperidol	Haldol®	BP-Manie, Schizophrenie, Erregungszustand	3	0,025–0,05mg/kg Ab 12. LJ i.m.
Chlorprothixen	Truxal®	Erregungsstörung, Psychose, Manie	3	0,5–1mg/kg Nur bei zwingender Indikation! In den USA nicht mehr erlaubt
Amisulprid	Solian®	Schizophrenie	14	Nur bei zwingender Indikation! <14
Clozapin	Leponex®	Schizophrenie therapieresistent Psychose + Parkinson	16	Start: Leukos >3500/ neutroph. Granozyten >2000 Kontrolle: BB 18x wöchentlich, dann 1x monatlich
Risperidon	Risperdal®, Generika	Verhaltensstörung	5	<50kg: 0,25–0,75mg/Tag, >50kg: 0,5–1,5mg/Tag Dauer: Kurzzeittherapie 6 Wochen
Aripiprazol	Abilify®	• BP-Manie • Schizophrenie • Verhaltensprobleme • Bei Autismus	15	13 Jahre im British National Formulary for Children Tag 1 + 2: 2mg/Lsg/Tag Tag 3 + 4: 5mg Tag 5: 10mg (max) Gewichtsabhängig!
		Bipolar-I-Störung	13	
Ziprasidon	Zeldox®	Bipolare Störung	10	1. Tag: 20mg 2. Tag: 2x/Tag 1–2Wo: 120–160mg/Tag <45kg: max. 60–80mg Cave: QT-Zeit!

Empfohlene Untersuchungen: Voruntersuchungen: EKG, EEG, Blute (inkl. SD); Einstellungsphase (Ende 1. Wo/2. Wo): EKG, Med. Spiegel, Blute (BB, Leber); Erhaltungphase (4. Wo): EKG, Med. Spiegel, Blute; Dauertherapie: Blute (monatlich)

benslangen Phasenprophylaxe, wobei die Anzahl der Episoden, ihre Schwere und ihr zeitlicher Abstand sowie die Suizidalität berücksichtigt werden sollten. Indikationen für eine prophylaktische Therapie, die notwendigen Kontrolluntersuchungen und Dosierungen der verschiedenen Stimmungsstabilisierer können den Tabellen 5, 6 und 7 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 (auf Seite 16) zusammengefasst. Die Auswahl und die Dosierung des Medikaments für die Phasenprophylaxe richten sich auch nach der Verträglichkeit und dem Sicherheitsprofil. Die phasenprophylaktischen Eigenschaften von Lithium sind gut dokumentiert, wobei eine Serumkonzentration zwischen 0,6 und 0,8mmol/L zur Phasenprophylaxe angestrebt werden sollte, obwohl ältere Daten höhere Serumspiegel nahe legen. Niedrigere Serumspiegel (<0,6mmol/L) scheinen eher depressive Rezidive, höhere Serumspiegel (>0,8mmol/L) manische Rezidive wirksam zu verhindern. Für ältere Menschen oder bei Kombinationen sind zum Teil auch niedrigere Spiegel ausreichend. Wegen des möglichen Auftretens einer renalen Dysfunktion sowie eines Hypothyreoidismus empfiehlt es sich, vor einer geplanten Lithiumbehandlung die Kreatinin-Clearance und Schilddrüsenwerte zu kontrollieren. 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. Verlaufsstudien haben unter Lithium-Langzeittherapie ein vermindertes Suizidrisiko gezeigt. Von den anderen Stimmungsstabilisierern liegen vergleichbare Daten nicht vor.

Lamotrigin hat sich zur Prävention der Depression bei Bipolar-II-Störung als effizient erwiesen und hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil. 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“, Steven-Johnson-Syndrom). 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 Lamotrigin-Spiegel. Umgekehrt ist die Situation bei der Kombination mit dem Enzyminhibitor Valproinsäure: Hier verdoppeln sich in etwa die Lamotrigin-Spiegel, d.h., man muss die halbe Lamotrigin-Menge 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 Plazebo hinsichtlich der Verhinderung depressiver Rückfälle überlegen. Es fand sich jedoch kein Unterschied

zwischen Valproinsäure, Lithium und Plazebo 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 alternativ gegeben werden, was allerdings durch Studien nicht abgesichert ist. 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 Quetiapin und Olanzapin liegt bereits die Indikation vor) als primäre Langzeittherapiealternativen zu traditionellen Stimmungsstabilisierern angesehen werden. Ist die Kombination eines Antipsychotikums mit einem Stimmungsstabilisierer notwendig, wurde die Kombination mit Lithium oder Valproinsäure gut untersucht und zeigt durchwegs bessere Ergebnisse als in Monotherapie. Die Kombination von Olanzapin mit Carbamazepin hat keine Verbesserung des Ergebnisses erzielt. Im Gegensatz dazu konnte in Studien mit Aripiprazol sowie Quetiapin in Kombination mit Lithium oder Valproat versus Plazebo eine statistisch signifikante Verbesserung in der YMRS (Young Mania Rating Scale) erzielt werden. Bei Lithium in Kombination mit typischen Antipsychotika 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. Paliperidon ER konnte in einer dreiwöchigen Kontinuationsstudie Wirksamkeit gegen manische Episoden zeigen. Allerdings ist bei Vorliegen nur einer Studie die Evidenz beschränkt.

Bei langjähriger Verwendung von Antipsychotika ist auf metabolische Nebenwirkungen wie Adipositas, Dyslipidämie und Diabetes mellitus zu achten. Während Antidepressiva in der Phasenprophylaxe der unipolaren Depression gut evaluiert sind, liegen keine Daten zur Langzeitbehandlung bei Bipolar I und II vor. Die Frage des Ausschleichens von Antidepressiva oder Antipsychotika ist individuell anzupassen. Besteht keine Indikation zur Rezidivprophylaxe und liegt nach Absetzen der Komedikation weiterhin Beschwerdefreiheit vor, so kann nach Ablauf eines weiteren Jahres versucht werden, auch den Stimmungsstabilisierer auszuschleichen. Heute geht man davon aus, dass ab der ersten manischen Episode eine Notwendigkeit einer längerfristigen, kontinuierlichen Therapie besteht. Generell gilt, dass das Auftreten von mindestens zwei schweren, unabhängigen Phasen einer bipolaren Störung mit nur kurzem Intervall oft zu einer meist lebensbegleitenden Therapie mit Stimmungsstabilisierern führt.

## 7.2. Fettsäuren

Die Evidenz zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren oder dem aktiven Teil der Eicosapentaensäure (EPA) bei bipolarer Störung ist widersprüchlich. Dies gilt insbesondere für den Einsatz bei akuter bipolarer Depression. Bei einer gemischten Population von euthymen, depressiven und (hypo-)manischen Patienten zeigte die Therapie mittels Omega-3-Fettsäuren in einer vier Monate dauernden doppelblind randomisierten Studie eine Verbesserung der Symptome sowie eine rezidivprophylaktische Wirksamkeit versus Plazebo bei 30 Patienten. Das Vermischen von syndromalen und euthymen Patienten ist methodologisch problematisch, und daher muss die Evidenz dieser Studie kritisch gesehen werden. Omega-3-Fettsäuren wurden gut vertragen und könnten das kardiale Mortalitätsrisiko bei affektiven Patienten verringern.

Tabelle 6

### Indikation für eine Phasenprophylaxe

Bipolar I	Erste manische Episode
Bipolar II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drei Episoden einer Depression oder Hypomanie unabhängig vom Intervall</li> <li>• Zwei Episoden einer Depression oder Hypomanie innerhalb von fünf Jahren</li> </ul>

### 7.3. Andere biologische Interventionen

Schlafentzug, eventuell gekoppelt mit Schlafphasenvorverlegung sowie Lichttherapie finden oft Verwendung bei der Therapie der akuten bipolaren Depression insbesondere bei saisonaler Depression, die von manchen Autoren zum bipolaren Spektrum hinzuge-rechnet wird. Allerdings gibt es keine Evidenz für phasenprophylaktische Wirksamkeit dieser Interventionen. Frühe Arbeiten berichten

über die Anwendung von repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS), Vagusnerv-Stimulation (VNS) und der tiefen Gehirnstimulation (DBS) bei Patienten mit bipolarer Störung. Über die Wirksamkeit einer rTMS-Erhaltungstherapie bei bipolaren Patienten ist nicht viel bekannt. Wenige Daten gibt es zur Erhaltungstherapie mittels VNS bei therapieresistanter Depression, wobei hier allerdings keine separaten Daten zu Patienten mit bipolarer Störung vorliegen.

Tabelle 7  
Routineuntersuchungen unter Stimmungsstabilisierern

Substanz	Vorher	Nach Monaten						Vierteljährlich	Jährlich
		1	2	3	4	5	6		
<b>Carbamazepin</b>									
Plasmakonzentration	-	XX <sup>6</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>1,6</sup>	-
Blutbild	X	XXXX	X	X	X	X	X	X <sup>a</sup>	-
Kreatinin	X	X	-	X	-	-	-	-	X
Serumelektrolyte	X	X	X	X	-	-	X	-	X
Leberenzyme	X	XXXX	X	X	X	X	X	X <sup>a</sup>	-
EKG	X	X	-	-	-	-	-	-	(X)
EEG	(X)	-	-	-	-	-	-	-	-
RR, Puls	X	X	-	X	-	-	X	-	X <sup>1</sup>
<b>Lamotrigin</b>									
Plasmakonzentration	-	Sinnvoll ab einer Tagesdosis von 100mg							-
Blutbild	X	X	-	-	-	-	-	-	X
Kreatinin	X	X	-	-	-	-	-	-	X
Leberenzyme	X	X	-	X	-	-	X	-	X
EKG	(X)	(X)	-	-	-	-	-	-	(X)
EEG	(X)	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Lithium</b>									
Plasmakonzentration	-	XXXX	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	-
Kreatinin <sup>7</sup>	X	XXXX	X	X	X	X	X	X	-
24-h-Urinvolumen, GFR (z.B. Kreatinin-Clearance)	X	-	-	-	-	-	X	-	X <sup>4</sup>
Serumelektrolyte	X	X	-	X	-	-	X	-	-
T3, T4, TSH, ggf. TRH-Test	X	-	-	-	-	-	-	-	X
EKG	(X)	(X)	-	-	-	-	-	-	(X)
EEG	(X)	-	-	-	-	-	-	-	-
RR, Puls	X	X	-	X	-	-	X	X <sup>1</sup>	-
Körpergewicht, Halsumfang	X	-	-	X	-	-	X	X <sup>1</sup>	-
<b>Valproinsäure</b>									
Plasmakonzentration	-	X <sup>6</sup>	-	X <sup>6</sup>	-	-	X <sup>6</sup>	-	-
Blutbild	X	X	X	XX <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>1</sup>	-
Kreatinin	X	X	X	XX <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>1</sup>	-
Leberenzyme, Bilirubin, Amylase, Lipase, PTT, Quick, Fibrinogen, Faktor VIII	X	X	X	XX <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>1</sup>	-
EKG	(X)	(X)	-	-	-	-	-	-	-
EEG	(X)	-	-	-	-	-	-	-	-

X Anzahl der notwendigen Routinekontrollen, (X) Untersuchung optional.

1 Bei langfristig stabilen Patienten sind halbjährliche Kontrollen ausreichend. 2 Bei potenziell neurotoxischen Kombinationen, z.B. mit Antipsychotika, sind ggf. auch häufiger Kontrollen ratsam; bei langfristig stabil eingestellten Patienten sind auch deutlich längere Kontrollintervalle möglich. 3 Unter bestimmten Umständen (z.B. Fieber, Durchfälle) sind häufigere Kontrollen ratsam. 4 Bei älteren Patienten sind häufigere Kontrollen ratsam. 5 Diese Kontrollen sind laut Hersteller nur erforderlich, wenn die 4-Wochen-Kontrolle pathologische Werte aufgewiesen hat. 6 Zusätzlich sinnvoll im Falle von Nichtwirksamkeit oder Incompliance. 7 Bei nephrologischer Problematik und Kreatinin-Clearance.

GFR glomeruläre Filtrationsrate, T3 Trijodthyronin, T4 Tetrajodthyronin, TSH Thyreotropin, TRH Thyreotropin-Releasing-Hormon, PTT partielle Thromboplastinzeit.

Mit freundlicher Unterstützung von Dr. Randi von Wede, Bonn

Quelle: Benkert O, Hippus H. Compendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer, 8. Auflage, 2011

Die bisher größte Sammlung von Fallberichten zu DBS bei Unipolar- und Bipolar-II-Patienten mit therapierefraktärer Depression ist die Studie Holtzheimer aus dem Jahr 2012. Die Autoren stimulierten den subkalösen Cingulus mittels DBS bei zehn Patienten mit unipolarer Depression und sieben mit bipolarer Depression. Eine signifikante Reduktion depressiver Symptome und eine Erhöhung der Funktion wurden bei chronischer Stimulation nach zwei Jahren gesehen. Die Wirksamkeit war ähnlich bei unipolarer als auch bei bipolarer Depression. Zusammenfassend ist die Erhaltungs-EKT die einzige phasenprophylaktisch wirksame nicht pharmakologische biologische Intervention mit Wirksamkeit bei Bipolar-I-Patienten.

#### 7.4. Phasenprophylaxe bei bipolaren Subpopulationen

Normalerweise werden Patienten mit Komorbiditäten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ausgeschlossen. Mehr als 61% aller Patienten mit einer bipolaren Störung leiden allerdings während ihres Lebens an einer Abhängigkeitserkrankung. Bipolare Patienten mit exzessivem Alkoholkonsum zeigen höhere Raten an manischen und depressiven Symptomen, verstärkter Impulsivität und Gewalt. Gemischte Episoden und Rapid-Cycling-Verläufe sind ebenfalls überrepräsentiert. Einige Studien zeigen bei bipolaren Patienten die Wirksamkeit einiger Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Topiramate und Valproat in der Behandlung des Alkoholismus, wohingegen sich Lithium als unwirksam erwies. Valproat wurde in einer 24-wöchigen doppelblind plazebokontrollierten Studie in der Therapie von bipolaren Patienten mit Alkoholabhängigkeit untersucht. Alle Studienteilnehmer erhielten Lithium und

psychosoziale Interventionen und wurden entweder zu Valproat oder Placebo randomisiert. Nach 24 Wochen hatte die Valproatgruppe signifikant weniger Tage mit starkem Alkoholkonsum ( $p=0,02$ ) und einen Trend zu weniger Drinks pro Tag bei starkem Alkoholkonsum ( $p=0,055$ ).

#### 7.5. Die Prävention von Suiziden

Angesichts hoher Todesraten durch Suizid bei bipolaren Patienten sollte die suizidprophylaktische Wirksamkeit der einzelnen Medikamente bei ihrer therapeutischen Implementierung beachtet werden, was leider bei vielen Studien nicht der Fall ist. Darüber hinaus sind Suizide seltene Ereignisse, sodass es schwierig ist, bei kontrollierten Studien mit einer limitierten Anzahl von Patienten diese suffizient abzubilden.

**7.5.1. Antidepressiva.** Eine Kontroverse betrifft den möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Gabe von Antidepressiva insbesondere SSRI und dem dualen Venlafaxin sowie Induktion von Suiziden bei depressiven Patienten. Dies wurde auch in Zusammenhang zu nicht diagnostizierter Bipolarität gesetzt. Eine Reanalyse der Daten aus randomisierten, kontrollierten als auch pharmakoepidemiologischen Studien verwerfen die Hypothese, dass Antidepressiva Suizidalität bei unipolaren depressiven Patienten induzieren können. Im Speziellen konnte die STEP-BD-Studie bei ebendiesen Patienten keine Erhöhung von suizidalem Verhalten bei Implementierung, Dosiserhöhung, oder Dosiserniedrigung von Antidepressiva zeigen. Andererseits gibt es überzeugende Evidenz von Suiziden

Abbildung 1

#### Empfehlungen für die medikamentöse Therapie bei bipolaren Störungen

	LI	VAL	CBZ	LAM	PAL	ASE	ARI	OLZ	QUE	RIS	ZIP	TYP*
Euphorische Manie	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1
Gemischte Episode	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	3
Rapid Cycling	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	3	3
Akute psychotische Depression	3	3	3	3	3	3	3	1	1	3	1	3
Akute nicht psychotische Depression	1	3	3	1	3	3	3	1	1	3	3	3
Komorbidie Angst	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Manieprophylaxe	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	3	3
Depressionsprophylaxe	1	3	3	1	1	3	3	1	1	3	3	3

\*Cave: Nebenwirkungen!

Quelle: 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 bzw. fehlende Effizienz, Misserfolg (Studien): nicht zu empfehlen

##### Abkürzungen:

LI=Lithium, VAL=Valproinsäure, CBZ=Carbamazepin, LAM=Lamotrigin, PAL=Paliperidon, ASE=Asenapin, ARI=Aripiprazol, OLZ=Olanzapin, QUE=Quetiapin, RIS=Risperidon, ZIP=Ziprasidon, TYP=Typische Neuroleptika



bei bipolaren Patienten die mit Antidepressiva behandelt wurden. Die große Zürich-Kohortenstudie zeigte dagegen einen signifikanten protektiven Langzeiteffekt von der Behandlung mit Antidepressiva. Dies galt auch für Lithium und Antipsychotika.

**7.5.2. Antipsychotika.** Eine epidemiologische Studie aus den USA zeigte, dass Aripiprazol in Kombination mit anderen Antipsychotika zumindest kein erhöhtes Risiko bei Patienten mit Schizophrenie oder bipolaren Störung birgt. Allerdings steht nicht fest, ob Aripiprazol einen protektiven Charakter aufweist. Außer einer allgemeinen Feststellung, dass Antipsychotika als Klasse antisuizidale Effekte zeigen, liegt derzeit keine spezifische Literatur zu suizidalem Verhalten oder vollzogenen Suiziden nach Implementierung von Paliperidon, Quetiapin, Risperidon bzw. Olanzapin vor. In der bereits erwähnten Züricher Studie hatten Antipsychotika kumulativ einen stärkeren antisuizidalen Effekt als Antidepressiva; die Studie wurde in einer Zeit durchgeführt, in der in Zürich Clozapin häufig als Antipsychotikum bei bipolaren Störungen eingesetzt wurde.

**7.5.3. Antiepileptika.** In einer Kohortenstudie mit 47.918 Patienten mit bipolarer Störung kam es zu keinen signifikanten Unterschieden bei Suizidversuchsrate von Patienten mit Antiepileptikatherapie im Vergleich zu Patienten, die mittels Lithium therapiert wurden. Die Antiepileptika scheinen sogar eine Suizid-protektive Wirkung zu haben, da die Rate der Suizidversuche vor der Behandlung signifikant größer war als im Anschluss. Dies gilt auch für Lamotrigin. In einer weiteren Kohortenstudie mit 128 bipolaren Patienten konnten im Vergleich zu Lithium numerisch leicht erhöhte Suizidversuchsrate bei Valproat und Carbamazepin festgestellt werden. Keiner dieser Unterschiede erreichte aber statistische Signifikanz. Neuere Daten zeigen keinen Unterschied zwischen Lithium und Valproat bezüglich suizidalen Verhaltens, Suiziden und Suizidversuchen. Es gibt nur wenige Daten über die suizidpräventiven Effekte von Carbamazepin. Deutlich wurde, dass Carbamazepin weniger wirksam als Lithium in der Prävention von Suiziden und Suizidversuchen ist. Andererseits gibt es keine Evidenz, dass Carbamazepin das Suizidrisiko erhöhen könnte.

Eine Vielzahl an Studien belegt den besonderen und einzigartigen Suizid-prophylaktischen Effekt von Lithium. Dieser beruht wahrscheinlich auf den antiaggressiven und antiimpulsiven Effekten dieser Substanz. In einer metaanalytischen Untersuchung von randomisierten kontrollierten Studien zeigte sich, dass im Vergleich zu anderen Behandlungen die Wahrscheinlichkeit, an Suizid zu versterben, bei Lithiumtherapie deutlich geringer war (Odds Ratio 0,26). Diese Ergebnisse gleichen Daten aus der großen Zürich-Kohortenstudie, hier wurde darüber hinaus von erniedrigter Mortalität bei Betrachtung aller Todesursachen bei Patienten unter Lithiumtherapie berichtet.

### **7.6. Neue therapeutische Zugänge mit noch unzureichender Evidenz**

Die Forschung der letzten zehn Jahre im Bereich affektiver Störungen setzte den Fokus auf Glutamat, sodass man von einem paradigmatischen Wechsel hin zur glutamatergen Hypothese affektiver Erkrankungen sprechen kann. Im menschlichen Gehirn besteht das Gegengewicht zur glutamatergen Exzitation in der gabaergen Inhibition. Eine Homöostase mit entsprechendem gesundem Verhalten wird aufrechterhalten durch ein Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Signalen. Ein Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Einflüssen wurde bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Schmerz, Angst und affektiven Erkrankungen gezeigt. Auf eine Wiederher-

stellung dieses gestörten Gleichgewichts zielen neu entwickelte Psychopharmaka, die auf das glutamaterge System einwirken, ab. Riluzol ist eine Substanz, die vor allem über die Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle die Freisetzung von Glutamat antagonisiert, respektive den Einstrom extrazellulären Glutamats in die Zelle verstärkt. Die Substanz zeigte antidepressive Effekte in der Monotherapie und als Augmentationstherapie bei therapieresistenter unipolarer Depression sowie antidepressive Wirksamkeit als Monotherapie, aber auch als Augmentation zu Lithium bei bipolarer Depression. Zudem war eine Monotherapie bei der generalisierten Angsterkrankung erfolgreich. Allerdings zeigte Riluzol in einer kürzlich erschienenen plazebokontrollierten Studie eine höhere Rückfallrate in die Depression als Plazebo.

Ein neuer antidepressiver Funktionsmechanismus fokussiert auf den Glutamat-Cystein-Antiporter (xCT). N-Acetyl-Cystein passiert die Blut-Hirn-Schranke und erhöht die Gliazellen-Expression des Glutamat-Cystein-Antiporters, eines Cystein-Transport-Proteins, welches Glutamat gegen Cystein im Modus 1:1 aus der Synapse entfernt. N-Acetyl-Cystein erwies sich in einer doppelblinden, randomisierten plazebokontrollierten Studie sicher und effektiv als Augmentation bei der Depression im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung.

## **8. Die Rolle der Psychotherapie und psychoedukativen Verfahren**

Aus dem Verständnis des biopsychosozialen Konzeptes psychischer Störungen heraus wurden in den letzten Jahren Anstrengungen unternommen, parallel zur Psychopharmakotherapie auch psychotherapeutische Verfahren anzubieten und systematisch zu untersuchen. Die klinische Wirksamkeit psychotherapeutischer Programme wurde im Rahmen von kontrollierten randomisierten Studien untersucht. Es sind dies kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen (CBT), Psychoedukationsprogramme, eine modifizierte Form der interpersonellen Psychotherapie (IPSRT) oder familienfokussierte Formen der Psychotherapie (FFT).

Die kognitiv-behaviorale Therapie (CBT) hilft dem Patienten, jene angelernten dysfunktionalen Kognitionen und Verhaltensweisen zu ändern, welche die bipolare Erkrankung unterhalten oder einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufs im Weg stehen. Daten über 18 Monate wurden 2005 publiziert. Allerdings zeigten die Resultate, dass eine kognitive Therapie keinen signifikanten Effekt in der Rückfallreduktion über 18 Monate erbrachte. Beim Vergleich zu zwei Einjahresstudien, welche positive Resultate zeigten, könnte man annehmen, dass kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen (CBT) zwar kurzfristig Effekte zeigen, dass aber eine längerfristige Wirkung nicht aufrechterhalten wird. Es ist derzeit noch ungelöst, ob Boostersitzungen, d.h. Auffrischsitzungen, hilfreich sind.

Allgemein wird unter Psychoedukation die zielorientierte und strukturierte Vermittlung präventiv relevanter Informationen von Professionellen an die Betroffenen, kombiniert mit den allgemeinen Wirkfaktoren einer Gruppentherapie verstanden. Fokussiert man die psychoedukativen Gruppen mehr auf Edukation (z.B. Vermittlung von Informationswissen: krankheitsbezogene Informationen über Rhythmus, Frühzeichen, Stressbewältigungsstrategien, medikamentöse Aufklärung; Problembewältigungsperspektive) und die CBT-Gruppen mehr auf individuelle und gruppenspezifische Aspekte (Klärungs- und Beziehungsperspektive), so können sich beide Formen ergänzen. Besonders die manualisierten, psychoedukativen Gruppeninterventionen werden als eine Form störungsspezifischer Verhaltenstherapie betrachtet. So sollen die Patienten lernen,

Frühsymptome 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.

Da affektive Erkrankungen auch als eine Dysfunktionalität von Beziehungen verstanden werden können, fokussieren einige Therapieformen hierauf. Die interpersonelle Psychotherapie (IPT) kombiniert Methoden und Verfahren aus verschiedenen Therapieschulen. Sie setzt sich aus Elementen der tiefenpsychologischen Psychotherapie, der kognitiven Verhaltenstherapie und der Gesprächspsychotherapie zusammen. Entscheidend in der Behandlung sind psychosoziale und zwischenmenschliche Erfahrungen des Patienten. Die interpersonelle Psychotherapie der Depression modifizierte diesen Ansatz etwas, indem sie den Einfluss der frühkindlichen Entwicklung nicht in die therapeutische Arbeit einbezieht, sondern sich auf das therapeutische Arbeiten an den Beziehungen im Hier und Jetzt konzentriert. Dabei wird angenommen, dass sich frühere zwischenmenschliche und psychische Erfahrungen des Patienten im aktuellen Verhalten zeigen. Eine Erweiterung erfuhr die IPT durch Ergänzung mit der sogenannten sozialen Rhythmustherapie (IPSRT). Die IPSRT versucht, den Patienten die Bedeutung der Aufrechterhaltung sozialer Rhythmen für die Erhaltung ihrer Gesundheit nahezubringen, fokussiert auf die Stabilisierung der zirkadianen sozialen Abläufe und versucht dabei, Schlüsselprobleme interpersoneller Konflikte zu lösen. So soll der Patient erfahren, dass ein gezielter Tagesablauf und eine Berücksichtigung bzw. Vermeidung von Rückfallrisiken (z.B. Schlafmangel) zu einer Stabilisierung des Verlaufs der bipolaren Erkrankung beitragen kann.

Aus einem systemischen Verständnis heraus versucht die familienfokussierte Therapie (FFT), hohe Ausprägungsgrade an Stress und Konflikte in Familien von bipolaren Patienten zu reduzieren, um so den Umgang und den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Das prädiktive Konzept der „Expressed Emotion“ (EE) selbst resultiert aus dem Wissen, dass die bipolare Erkrankung bei Patienten aus Familien mit hohem EE-Status einen symptomatisch ungünstigeren Verlauf nimmt als im Vergleich zu Patienten aus Familien mit niedrigem EE-Status.

Die FFT erfuhr eine Ergänzung durch individuelle Sitzungen interpersoneller- und sozialer Rhythmustherapie (IPSRT) und wurde als IFFT in einer offenen Studie untersucht. Die Resultate in einem Jahres-Follow-up waren positiv. So zeigten nach einem Jahr Follow-up die derart Behandelten längere Intervalle zum Rezidiv sowie weniger hohe Depressionswerte im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zusammenfassend sollte hervorgehoben werden, dass es derzeit keine Hinweise auf eine methodenspezifisch differenzielle Wirksamkeit gibt. Die Interventionen sind besser wirksam, wenn die Patienten bei Beginn eine Euthymie aufweisen. Auch verhindern sie eher manische als depressive Episoden. Bei vielen der Kombinationsstudien (Medikation plus Psychotherapie) wurden bessere Ergebnisse im Sinne von weniger Episoden, längeren Zeiten bis zum Rezidiv, höherer Adhärenz in der Medikamenteneinnahme und allgemein eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu den rein pharmakologischen Interventionen gezeigt.

Daher gilt die Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie derzeit als therapeutischer Standard in der Therapie der bipolaren Erkrankung. Weitere Forschung soll Prädiktoren erarbeiten, damit wir in Zukunft wissen, welche Patienten besser von psychotherapeutischen Verfahren profitieren können.

## 9. Was Angehörige wissen müssen

Eine bipolar-affektive Störung trägt in großer Mehrheit ein lebenslanges hohes Rückfallrisiko. Dies bedeutet nicht nur für den betroffenen Patienten die wiederkehrende Erfahrung belastender Stimmungsveränderungen und damit assoziierter Irritationen seiner psychosozialen Lebensführung. Auch seine unmittelbaren Partner und Familienangehörigen werden im Verlauf einer solchen Erkrankung ausgeprägten Belastungen ausgesetzt.

Allein schon die wiederholten Zeiten einer depressiven Verstimmung mit drohender Suizidalität, mehrfacher Arbeitsunfähigkeit und häufiger vorzeitiger Berentung infolge der Erkrankung wiegen schwer und stellen bedeutsame Einbußen der partnerschaftlichen und familiären Lebensqualität dar. Das Familienleben ist in Zeiten manieformere Veränderungen aber noch zusätzlichen Konflikten und emotionalen Spannungen ausgesetzt. Deren Risiko zu unkontrollierbarer Eskalation wird hierbei durch das meist fehlende Krankheitsbewusstsein des Patienten bestimmt. Wiederkehrende manische Episoden erhöhen zudem, besonders bei männlichen Patienten, das Risiko für delinquentes Verhalten.

Psychosoziale Konflikte bei bipolaren Erkrankungen werden häufig nicht mit dem Krankheitsgeschehen einer manischen Episode selbst verknüpft, sondern eher als Ausdruck normalpsychologischer Konflikte und partnerschaftlicher Divergenzen gewertet. Dazu können kränkende Erfahrungen durch außereheliche Affären, existenzielle Bedrohungen aus riskanten Kauf- und Finanzaktionen, Beschämungen aus sozialen Entgleisungen, juristisch relevante Verfehlungen sowie polizeiliche und notärztliche Zwangsinterventionen in der Manie kommen.

Es ist deshalb von größter Bedeutung für die erfolgversprechende Führung eines bipolaren Patienten, dass seine Partner und Familienangehörigen detailliert über das Wesen, die kontrastreichen psychischen Symptome, über die Verlaufsdynamik, die Kennzeichen eines drohenden Rückfalls, die krankheitsinhärenten sowie -assoziierten Risiken, aber auch über die Notwendigkeit einer konsequenten Behandlung Bescheid wissen. Eine Einbindung von Angehörigen in psychoedukative Programme und familienzentrierte Therapieansätze sind grundlegend. Die Teilnahme an Selbsthilfegruppen kann sehr entlastend sein, helfen, den kranken Partner gezielt zu unterstützen, zu lernen, mit dessen Erkrankung zu leben, und gleichzeitig vorhandene Ressourcen auch konstruktiv für die eigene Psychohygiene zu nützen.

## 10. Zusammenfassung

Bipolare Erkrankungen werden häufig nicht oder spät 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. Um die Stimmungsschwankungen zu dokumentieren, hat sich ein von dem Patienten zu führender Stimmungskalender bewährt (siehe nebenstehende Abbildung). ■

# Stimmungskalender für Patienten

Monat \_\_\_\_\_ Jahr \_\_\_\_\_ **Gehoben (Hypomanie, Manie)** **Deprimiert (Depression)**

Datum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Schwer	Wesentlich beeinträchtigt, nicht arbeitsfähig																														
Mittel	Wesentlich beeinträchtigt, arbeitsfähig																														
Leicht	Geringfügige Beeinträchtigung																														
Normal																															
Leicht	Geringfügige Beeinträchtigung																														
Mittel	Wesentlich beeinträchtigt, arbeitsfähig																														
Schwer	Wesentlich beeinträchtigt, nicht arbeitsfähig																														
Schlafdauer (Stunden)																															
Medikament (Dosis)																															

## Weiterführende Literatur

- Benkert O. Pocket Guide. Psychopharmaka von A bis Z. 2. Auflage, 2013, Springer
- Benkert O, Hippus H. Compendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer, 9. Auflage, 2013
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2009) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. The World Journal of Biological Psychiatry 10: 85–116
- Grunze H, Vieta E, Goodwin G, Bowden C, Licht R, Möller HJ, Kasper S on behalf of the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders J, Whybrow P, Yamada K (2010) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. The World Journal of Biological Psychiatry 11: 81–109
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2013) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. The World Journal of Biological Psychiatry 14(3): 154–219

Weitere Literatur bei den Verfassern

Mit freundlicher Unterstützung von:

AstraZeneca 

Lundbeck 



Margot Holzapfel  
[www.margotholzapfel.at](http://www.margotholzapfel.at)

## Menschwerdung

(Mischtechnik  
Karton/Leinwand, 2013)



### Impressum

**Verleger:** Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 4007613 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 50-550, E-Mail: [office@medizin-medien.at](mailto:office@medizin-medien.at) **Unternehmensgegenstand:** Herausgabe, Verlag, Druck und Vertrieb von Zeitungen und Zeitschriften sowie sonstigen periodischen Druckschriften **Blattlinie:** Fortbildungs- und Informationsmedium für alle niedergelassenen Allgemeinmediziner, Fachärzte für Psychiatrie, Neurologie, Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhauspsychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28%. **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, O. Univ.-Prof. DDR. Hans-Peter Kapfhammer (Vorsitz), Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Prim. DDR. Christine Butterfield-Meissl, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Dir. Dr. Marion Kalousek, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Moritz Mühlbacher, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlacher, MAS, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Dir. Univ.-Prof. DDR. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Johanna Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl, Bernadette Brandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 10.000 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung von: AstraZeneca und Lundbeck